

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Studijní program: Doktorské studium v biomedicině

Studijní obor: Experimentální chirurgie



MUDr. Tomáš Haruštiak

**Optimalizace předoperační a operační léčby karcinomu jícnu
a ezofagogastrické junkce:**

*Využití PET/CT v diagnostice a hodnocení efektivity předoperační chemoterapie a technika
konstrukce anastomózy jako faktor pooperačních komplikací po ezofagektomii.*

**Optimization of preoperative and surgical treatment of carcinoma of the
esophagus and esophagogastric junction:**

*The use of PET/CT in the diagnosis and evaluation of the effectiveness of preoperative
chemotherapy and the technique of anastomotic construction as a factor of postoperative
complications after esophagectomy.*

Disertační práce

Školitel: Doc. MUDr. Alan Stolz, Ph.D.

Praha, 2017

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 8. 6. 2017

MUDr. Tomáš Haruštiak

Identifikační záznam

HARUSTIAK, Tomas. Optimalizace předoperační a operační léčby karcinomu jícnu a ezofagogastrické junkce: využití PET/CT v diagnostice a hodnocení efektivity předoperační chemoterapie a technika konstrukce anastomózy jako faktor pooperačních komplikací po ezofagektomii. *[Optimization of preoperative and surgical treatment of carcinoma of the esophagus and esophagogastric junction: the use of PET/CT in the diagnosis and evaluation of the effectiveness of preoperative chemotherapy and the technique of anastomotic construction as a factor of postoperative complications after esophagectomy]*. Praha, 2017. Počet stran: 101, počet příloh: 4, Disertační práce (PhD). Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, III. chirurgická klinika 1. LF UK a FN Motol, Školitel: Stolz, Alan.

OBSAH

Prohlášení	2
Identifikační záznam	3
Obsah	4
Abstrakt	6
Abstract	7
Úvodní slovo a poděkování	8
1. TEORETICKÝ ÚVOD	10
1.1. Epidemiologie, diagnostika a léčba karcinomu jícnu a ezofagogatrické junkce	10
1.1.1. Epidemiologie	10
1.1.2. Klinická manifestace a diagnostika	11
1.1.3. Stručné poznámky k léčebným modalitám	12
1.2. Neoadjuvantní terapie karcinomu jícnu a EGJ	14
1.3. Hodnocení odpovědi na neoadjuvantní terapii	16
1.3.1. Hodnocení klinické odpovědi	16
1.3.2. Hodnocení histopatologické odpovědi	17
1.4. Predikce histopatologické odpovědi pomocí EGD, EUS a CT	18
1.5. Význam pozitronové emisní tomografie u karcinomu jícnu a EGJ	19
1.6. Predikce histopatologické odpovědi pomocí FDG-PET nebo PET/CT	20
1.6.1. Predikce po ukončení neoadjuvantní terapie	20
1.6.2. PERCIST 1.0	21
1.6.3. Časná predikce histopatologické odpovědi v průběhu neoadjuvantní terapie	22
1.7. Chirurgická léčba karcinomu jícnu a EGJ	26
1.8. Komplikace resekce jícnu	30
1.8.1. Dehiscence jícnové anastomózy	31
1.8.2. Pozdní striktura jícnové anastomózy	34
1.9. Vliv techniky jícnové anastomózy na výskyt leaku a pozdní striktury	35
KLINICKO-EXPERIMENTÁLNÍ PRÁCE	37
2. VYUŽITÍ PET/CT V DIAGNOSTICE A HODNOCENÍ EFEKTIVITY PŘEDOPERAČNÍ CHEMOTERAPIE U ADENOKARCINOMU JÍČNU A EGJ	37

2.1. Cíle projektu	37
2.2. Hypotéza	38
2.3. Metodika	38
2.3.1. Protokol onkologické léčby a onkologické sledování	39
2.3.2. Metodika PET/CT vyšetření	41
2.3.3. Chirurgická technika	47
2.3.4. Metodika histopatologického vyšetření	48
2.3.5. Metodika statistické analýzy	49
2.4. Výsledky	50
2.4.1. Klinické výsledky	50
2.4.2. Celkové metabolické výsledky	52
2.4.3. Korelace časně metabolické odpovědi s histopatologickou odpovědí	54
2.4.4. Korelace pozdní metabolické odpovědi s histopatologickou odpovědí	61
2.4.5. Diagnostická přesnost PERCIST 1.0 kritérií metabolické odpovědi v predikci histopatologické odpovědi po neoadjuvantní chemoterapii	64
2.5. Diskuze	64
3. TECHNIKA KONSTRUKCE EZOFAGOGASTRICKÉ ANASTOMÓZY JAKO FAKTOR POOPERAČNÍCH KOMPLIKACÍ PO EZOFAGEKTOMII	71
3.1. Cíle projektu	71
3.2. Hypotéza	71
3.3. Metodika	71
3.3.1. Metodika statistické analýzy	73
3.3.2. Chirurgická technika	74
3.4. Výsledky	75
3.4.1. Analýza propensity skóre vyváženého souboru	80
3.4.2. Univariační a multivariační analýza rizikových faktorů leaku a striktury	81
3.5. Diskuze	86
4. SOUHRN	91
5. SUMMARY	93
6. CITOVANÁ LITERATURA	95

ABSTRAKT

Klíčová slova: *adenokarcinom jícnu a ezofagogastrické junkce, neoadjuvantní chemoterapie, PET/CT, histopatologická odpověď, technika ezofagogastrické anastomózy, leak anastomózy, striktura anastomózy*

Tato disertační práce se zabývá možnostmi optimalizace předoperační a operační léčby adenokarcinomu jícnu a ezofagogastrické junkce (AEG).

Dřívější práce ukazují, že z předoperační chemoterapie lokálně pokročilého AEG profitují pacienti s dobrou histopatologickou odpovědí, tzv. responderi. Primárním cílem první části této disertační práce bylo prospektivně ověřit, zda je možné využít pozitronovou emisní tomografii (PET/CT) k časně identifikaci histopatologických non-responderů, kteří by mohli být ušetřeni neúčinné neoadjuvantní léčby.

Naše práce neprokázala, že by časná metabolická odpověď, vyjádřená procentuálním rozdílem v konzumpci glukózy na PET/CT před (PET1) a 12 až 22 dní po začátku 1. cyklu chemoterapie (PET2), korelovala s histopatologickou odpovědí v resekčním preparátu v celém zkoumaném souboru 90 pacientů. Post hoc explorativní analýzou byla nalezena korelace metabolické a histopatologické odpovědi u podskupiny pacientů, kteří měli PET2 do 16. dne po začátku léčby, tato hypotéza však vyžaduje prospektivní validaci. Z naší studie vyplývá, že PET/CT po 1. cyklu chemoterapie zatím nelze použít k optimalizaci předoperační léčby u AEG.

Cílem druhé části disertační práce bylo retrospektivně porovnat dvě techniky konstrukce ezofagogastrické anastomózy z hlediska pooperačních komplikací, zejména insuficience anastomózy a pozdní striktury anastomózy. Pomocí analýzy propensity skóre vyváženého souboru a multivariační analýzy jsme zjistili, že polomechanická staplerová technika je spojena s významně nižším výskytem insuficience i pozdní striktury anastomózy ve srovnání s technikou ručního šití anastomózy. Preference polomechanické staplerové techniky anastomózy může pomoci optimalizovat operační výsledky resekce jícnu.

ABSTRACT

Key words: *adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction, neoadjuvant chemotherapy, PET/CT, histopathological response, technique of esophagogastric anastomosis, anastomotic leak, anastomotic stricture*

Previous studies have shown that preoperative chemotherapy of locally advanced AEG is beneficial only for patients with a good histopathological response, the so-called responders. The aim of the first part of the thesis was to prospectively verify whether positron emission tomography (PET/CT) could be used for early identification of histopathological non-responders, who could be spared ineffective neoadjuvant treatment.

Our study did not prove that the early metabolic response, expressed as the percentage change of the consumption of glucosis on PET/CT performed before (PET1) and 12 to 22 days after the start of the first cycle of preoperative chemotherapy (PET2) correlated with the histopathological response in the resection specimen in the entire population of 90 patients. In a post hoc explorative analysis we found the correlation between metabolic and histopathological response in a subgroup of patients with PET2 performed ≤ 16 days after the start of the therapy, but this hypothesis needs to be prospectively validated. Our study suggests that PET/CT performed after the first cycle of chemotherapy can not yet be used to optimize preoperative treatment in AEG.

The aim of the second part of the thesis was to retrospectively compare the two techniques of construction of esophagogastric anastomosis in terms of postoperative complications, in particular the anastomotic leak and the late stricture formation. Using the propensity score matched analysis and multivariable analysis we found that the semi-mechanical stapler technique is associated with a significantly lower incidence of both anastomotic leak and late stricture compared to traditional hand-sewn technique. The preference of the semi-mechanical stapler technique of anastomosis could optimize the operative results of the esophagectomy.

ÚVODNÍ SLOVO A PODĚKOVÁNÍ

Na III. chirurgické klinice 1.LF UK a Fakultní nemocnice Motol mají operace maligních onemocnění jícnu a žaludku dlouholetou tradici. Osobně mám tu možnost se problematice jícnových onemocnění věnovat od roku 2005, a proto bylo přirozené, že jsem své doktorandské studium zaměřil na toto téma. V mé disertační práci se věnuji možnostem optimalizace předoperační a operační léčby karcinomu jícnu a ezofagogastrické junkce (EGJ). V teoretickém úvodu shrnuji základní poznatky o epidemiologii, klinické prezentaci a diagnostice karcinomu jícnu a EGJ a stručně pojednávám o možnostech terapie jednotlivých stadií onemocnění. Podrobněji se věnuji problematice předoperační (neoadjuvantní) terapie a hodnocení odpovědi na tuto terapii. Zaměřuji se na možnosti predikce významné histopatologické odpovědi a současný stav literatury věnující se této problematice, která je východiskem pro prospektivní část mé disertační práce. Dále se podrobněji věnuji možnostem operační léčby, technikám anastomóz po resekci jícnu a komplikacím ezofagektomie, které tvoří teoretický základ pro retrospektivní část práce. Klinicko-experimentální část disertační práce jsem rozdělil na dvě samostatné kapitoly. V první části popisují cíle, metodiku a výsledky prospektivní studie, kterou jsme prováděli na III. chirurgické klinice ve spolupráci s Onkologickou klinikou 1.LF UK a Všeobecné fakultní nemocnice a PET centrem Nemocnice na Homolce v letech 2009 – 2015. Jednalo se o projekt podpořený grantem IGA Ministerství zdravotnictví České republiky (NT-12331-5), kterého jsem byl hlavním řešitelem a který odpovídal anotaci mé disertační práce. Experimentální část projektu spočívá v hodnocení korelace metabolické a histopatologické odezvy tumoru na neoadjuvantní terapii. V druhé části se věnuji cílům, metodice a výsledkům retrospektivní studie zaměřené na srovnání dvou technik anastomózy po ezofagektomii z hlediska výskytu časných a pozdních pooperačních komplikací, za účelem nalezení optimální techniky k minimalizaci rizika komplikací ezofagektomie.

Na závěr úvodního slova bych chtěl poděkovat všem, kteří se podíleli na mém chirurgickém rozvoji a na projektech, kterých jsem se účastnil. Jmenovitě emeritnímu přednostovi III. chirurgické kliniky prof. MUDr. Pavlu Pafkovi, DrSc., současnému přednostovi prof. MUDr. Robertu Lischkemu, PhD., svému školiteli doc. MUDr. Alanu Stolzovi, PhD., jako i spolupracovníkům z „jícnového týmu“: primáři MUDr. Jiří Tvrdoňovi,

MUDr. Alexandru Pazdrovi, MUDr. Martinu Šnajdaufovi a MUDr. Haně Mrázkové. Dále bych chtěl poděkovat spolupracovníkům na grantovém projektu: doc. MUDr. Miladě Zemanové, PhD. z Onkologické kliniky 1.LF UK Všeobecné fakultní nemocnice, MUDr. Pavlu Fenclovi, CSc. z PET centra Nemocnice na Homolce a Mgr. Barboře Zemanové.

Mé vřelé díky patří i mojí ženě, MUDr. Lucii Haruštiakové, která mě v mojí činnosti neúnavně podporovala.

1. TEORETICKÝ ÚVOD

1.1. Epidemiologie, diagnostika a léčba karcinomu jícnu a ezofagogastrické junkce

1.1.1. Epidemiologie

Karcinom jícnu je celosvětově šestou nejčastější příčinou úmrtí na maligní onemocnění [Jamal A. et al., 2011]. Incidence tohoto onemocnění je však velmi variabilní, s až šedesátinásobným rozdílem mezi regiony s nejnižším a nejvyšším výskytem [Corley D., Buffler P., 2001]. Mezi oblasti s nejvyšší incidencí karcinomu jícnu patří jižní a východní Afrika, severní Irán a státy centrální Asie a severní a centrální Čína (provincie s incidencí až 140/100 000 obyvatel). Naproti tomu v Evropě karcinom jícnu nepatří mezi nejčastější malignity a svou incidencí 5/100 000 mužů a 1,1/100 000 žen zaujímá mezi malignitami 19. místo. Nejvyšší výskyt je zaznamenáván v severní Francii, Nizozemsku a Velké Británii [Ferlay J et al., 2013]. V České republice (ČR) je karcinom jícnu 14. nejčastějším maligním onemocněním u mužů a je 10. nejčastější příčinou úmrtí mužů na malignitu. V roce 2014 byla v ČR incidence tohoto onemocnění 10/100 000 mužů a 2,2/100 000 žen a mortalita činila 8,7/100 000 mužů a 1,9/100 000 žen [www.svod.cz].

Karcinom jícnu má dva základní histologické subtypy: dlaždicobuněčný karcinom (SCC) a adenokarcinom, které spolu představují 98% všech jícnových malignit. Oba jsou častější u mužů. Mezi raritní patří malobuněčný karcinom, sarkom a melanom jícnu. SCC postihuje všechny etáže jícnu, adenokarcinom se typicky vyskytuje v distálním jícnu a v ezofago-gastrické junkci (EGJ). Celosvětově a zejména v endemických oblastech, je predominantním typem SCC, kde tvoří až 90 % všech jícnových malignit. Incidence adenokarcinomu jícnu zaznamenala v západní Evropě a severní Americe v posledních čtyřech desetiletích prudký nárůst (až 400%) a v současné době adenokarcinom v těchto zemích dominuje. [Zhang Y., 2013; Dubecz A. et al., 2014].

Hlavními rizikovými faktory SCC jícnu v západních krajinách jsou kouření a nadužívání alkoholu, kdežto adenokarcinom jícnu je predominantně asociován s obezitou, gastroezofageálním refluxem (GERD) a Barrettovým jícnem [Rustgi A., El-Serag H., 2014; El-Serag H., 2014]. Právě nárůst prevalence obezity a GERD ve vyspělých krajinách může vysvětlovat stoupající výskyt adenokarcinomu. Většina adenokarcinomů jícnu vzniká na

podkladě neoplastické progresse Barrettova jícnu, což je situace, kdy normální dlaždicový epitel jícnu je vlivem dlouhodobého gastroezofageálního refluxu nahrazen metaplastickým kolumnárním epitelem s přítomností pohárkových buněk, který je považován za prekancerózu. Pacienti s Barrettovým jícnem mají 30-60 násobně vyšší riziko vzniku adenokarcinomu jícnu ve srovnání s běžnou populací, a proto je tato skupina nemocných zařazována do pravidelné endoskopické dispenzarizace za účelem diagnostiky maligního zvratu v raném stadiu [Cossentino M., Wong R., 2003].

Adenokarcinom vyrůstající z distálního jícnu velmi často postihuje EGJ a opačně, adenokarcinom původně ze žaludeční kardie nebo EGJ často zasahuje do distálního jícnu. U pokročilejších nádorů nelze s jistotou určit, zda li se jedná primárně o adenokarcinom jícnu nebo žaludeční kardie. To je jeden z důvodů, proč v poslední modifikaci Union for International Cancer Control (UICC) TNM klasifikaci (7. verze, 2010) se nádory EGJ zařazují do stejné skupiny spolu s nádory jícnu [Sobin L. et al., 2009]. Podle Siewerta se dále adenokarcinomy EGJ anatomicky dělí na 3 typy podle lokalizace hlavní masy tumoru: typ I, s centrem tumoru 1-5cm orálně od EGJ, představuje adenokarcinom jícnu infiltrující EGJ shora; typ II, s centrem tumoru 1cm nad až 2cm pod EGJ, představuje pravý adenokarcinom kardie; Typ III, s centrem tumoru 2-5cm aborálně od EGJ, představuje subkardiální adenokarcinom žaludku infiltrující EGJ zdola [Siewert J., Stein H., 1998].

1.1.2. Klinická manifestace a diagnostika

Adenokarcinom i SCC jícnu mají shodnou klinickou prezentaci. Nejčastějším příznakem, který nutí pacienty vyhledat lékaře, je problém s polykáním – dysfagie. Jedná se o příznak již lokálně pokročilého onemocnění s významnou obstrukcí lumen jícnu. Typicky se objevuje nejdříve při tuhých soustech a postupně nutí nemocné tuhou stravu mixovat a upřednostňovat kašovitou úpravu jídla. S progresí onemocnění se objevují potíže i s polykáním kašovité stravy a potažmo tekutin, časté jsou regurgitace polknutého sousta a hlenů. S omezeným příjmem potravy souvisí i častý úbytek na váze. Zhubnutí o víc než 10% původní váhy je považováno za významný negativní prognostický faktor [Zemanova M., 2012]. Krvácení z nádoru nebývá makroskopicky zjevné a projevuje se nejčastěji sideropenickou anémií z chronických okultních krevních ztrát. Dalšími, méně

frekventovanými příznaky, bývá bolest či dyskomfort v epigastriu či retrosternálně a nechutenství. Dysfonie z parézy n. laryngeus recurrens je již příznakem značně pokročilého onemocnění. Pozdní komplikací může být i maligní tracheoezofageální píštěl. Symptomatický karcinom jícnu a EGJ již většinou znamená lokálně pokročilý nádor. Záchyt časného stadia bývá vesměs náhodný, nebo v rámci pravidelné endoskopické dispenzarizace pacientů s Barrettovým jícnem.

Diagnostika karcinomu jícnu a EGJ se opírá endoskopické vyšetření horního zažívacího traktu – ezofagogastroduodenoskopie (EGD), endoskopickou biopsii s histologickou verifikací nádoru a stagingové vyšetření pomocí počítačové tomografie (CT) krku, hrudníku a břicha s i.v. kontrastní látkou. Selektivně bývá indikována endoskopická sonografie (EUS) k posouzení lokálního stagingu tumoru a regionálních uzlin. Senzitivita a specifita EUS v hodnocení T- stadia je 81% - 92% a 94% - 97%, respektive. V hodnocení N- stadia je přesnost nižší [Puli S. et al., 2008]. U nádorů jícnu lokalizovaných v úrovni tracheální bifurkace a orálně je indikována tracheobronchoskopie k vyloučení lokální invaze do dýchacích cest.

¹⁸F-fluorodeoxyglukóza pozitronová emisní tomografie (FDG-PET), v současnosti většinou prováděna simultánně s CT (PET/CT), je nejpřesnější stagingovou modalitou v hodnocení vzdálených metastáz (M-stadium) a v hodnocení regionálních uzlin dosahuje vysoké specifity. Výsledkem diagnostického procesu je stanovení stagingu tumoru podle TNM klasifikace, v současné době je aktuální 7. verze UICC [Sobin L. et al., 2009].

1.1.3. Stručné poznámky k léčebným modalitám

V závislosti na stadiu onemocnění a celkovém stavu nemocného může být léčba karcinomu jícnu a EGJ potenciálně kurativní nebo paliativní. Cílem kurativní léčby je kompletní eliminace nádorového onemocnění a dosažení dlouhodobého přežívání bez recidivy. Paliativní léčba má za cíl zmírnění symptomatologie onemocnění a zlepšení kvality života nemocného s oddálením infaustního konce. V kurativní i paliativní léčbě karcinomu jícnu a EGJ se uplatňují metody endoskopické, chirurgické, onkologické a jejich vzájemná kombinace.

Rozhodnutí o léčebném postupu u konkrétního nemocného by mělo být výsledkem multioborové spolupráce specializovaného chirurga, onkologa, gastroenterologa, radiologa, patologa a intenzivisty. V terapeutické rozvaze je nutno brát v úvahu histologický typ nádoru, lokalizaci nádoru, klinické stadium onemocnění, celkový stav nemocného a jeho komorbiditu a v neposlední řadě i přání pacienta.

Základním kritériem v terapeutickém algoritmu je M-stadium dle TNM klasifikace. Přítomnost vzdálených metastáz (M1) vylučuje kurativní léčbu a je v současné době kontraindikací chirurgické resekcí léčby. Bohužel, přibližně 1/3 nemocných je diagnostikována ve IV. stadiu onemocnění s přítomnými vzdálenými metastázami [www.svod.cz].

U těchto pacientů v úvahu přichází paliativní metody endoskopické terapie (stent, rekanalizace tumorózní stenózy jícnu) a onkologické léčby (paliativní chemoterapie).

Dalším kritériem v terapeutické rozvaze je celkový stav nemocného a míra rizika spojená s radikální resekcí léčbou. Vysoký věk s omezenou kardiopulmonální rezervou, závažná kardiální a plicní komorbidita, těžká hepatopatie (cirhóza jater) a výrazná malnutrice, jsou spojené s vysokým rizikem pooperační morbiditu a mortality. Chirurgickou léčbu je nutno v těchto případech individuálně pečlivě zvážit. Při funkční neúnosnosti k resekcii jícnu je alternativou definitivní onkologická léčba (chemoradioterapie), případně paliativní postupy.

U nemocných funkčně operabilních závisí další postup na loko-regionálním stagingu a resekabilitě tumoru. Za neresekabilní se považují leze infiltrující okolní neresekabilní struktury jako je trachea, bronchus, tělo obratle nebo aorta (T4b stadium, dle 7. verze UICC TNM klasifikace). Nádorová paréza n. laryngeus recurrens, manifestována dysfonií, je také považována za projev primární neresekability. V těchto případech je indikována definitivní onkologická léčba. V případě T4a tumorů (invaze do resekabilních struktur – pleura, perikard, bránice), objemných T3 tumorů, i menších T3 tumorů horního hrudního jícnu (nad a v úrovni bifurkace trachey) a lezí s objemnou regionální lymfadenopatií, je resekabilita hraniční, velmi často za cenu mikroskopicky pozitivních laterálních okrajů (R1 resekce), což je známý negativní prognostický faktor. Pětileté přežívání po operaci samotné nedosahuje 20%. S cílem zvýšit šanci na R0 resekci a zlepšit prognózu

nemocných, je u těchto lokálně pokročilých stadií indikována neoadjuvantní onkologická léčba a poté, v případě odezvy tumoru, resekce.

Terapeutický postup u primárně resekabilních (vysoká pravděpodobnost R0 resekce), ale již lokálně pokročilých stadií: invaze tumoru do muscularis propria a hlouběji ($T \geq 2$) nebo suspektní metastázy ve spádových lymfatických uzlinách (N+), je dosud předmětem diskuzí. V úvahu přichází primární operace případně následována adjuvantní onkologickou terapií (v závislosti na patologickém stagingu resektátu), nebo neoadjuvantní léčba (chemoterapie nebo chemoradioterapie) následována operací. V poslední době se hromadí data podporující koncept neoadjuvantní terapie a následně operace i u těchto resekabilních stadií (viz kapitola 1.2). Stadia T1N+ a T2N0 představují hraniční indikace k neoadjuvantní léčbě, kdy je vhodné postupovat individuálně podle celkového stavu a věku pacienta.

V léčbě časného karcinomu jícnu (T1) se uplatňuje primární ezofagektomie nebo endoskopická terapie. V případě intramukózního (T1a) SCC i adenokarcinomu je možná terapeutická endoskopická mukózní resekce (EMR), za předpokladu příznivých histologických parametrů (dobře až středně diferencovaný karcinom, bez vaskulární invaze a lymfangioinvaze). Nález submukózní invaze (T1b) nebo pozitivního okraje na spodině preparátu po EMR je indikací k chirurgické resekcii.

Takzvaná „salvage“ neboli záchranná ezofagektomie, je operace po neúspěšné definitivní chemo-radioterapii. Je posledním pokusem o zlepšení prognózy nemocného v případě reziduálního nebo lokálně recidivujícího karcinomu bez vzdálených metastáz. Je zatížena vysokou morbiditou a vyšší mortalitou ve srovnání s plánovanou operací po neoadjuvantní léčbě a lze jí proto indikovat jen velmi opatrně a selektivně.

1.2. Neoadjuvantní terapie karcinomu jícnu a EGJ

Prognóza resekabilního karcinomu jícnu a EGJ je neuspokojivá, 5-leté přežití se pohybuje v rozmezí 15-34% [Cunningham D. et al., 2006; Allum W. et al., 2009]. Mikroskopická radikalita operace je u lokálně pokročilých primárně operovaných pacientů dosahována jen v 69-74% [Ychou M. et al., 2011; Van Hagen P. et al., 2012], přičemž je známo, že R0

resekce je spolu s pN stadiem nejvýznamnější prognostický ukazatel [Rice T. et al., 2009]. Většina pacientů, kteří podstoupí operaci samotnou, nakonec podlehnou relapsu onemocnění. Adjuvantní onkologická terapie naráží na problémy s tolerancí onkologické léčby po náročné operaci spojené často s vysokou morbiditou a její výsledky byly nepřesvědčivé. Proto se v posledních desetiletích zaměřuje onkologická léčba na předoperační aplikaci chemoterapie či chemoradioterapie. Starší randomizované klinické studie (RCT) srovnávající operaci samotnou s operací předcházenou chemoterapií či chemoradioterapií u smíšené populace resekabilního lokálně pokročilého SCC i adenokarcinomu jícnu, přinesly nekonzistentní výsledky, některé favorizovaly neoadjuvantní léčbu, jiné nenalezly rozdíl v přežívání pacientů v obou ramenech. Podobné nesourodé výsledky přinesly i meta-analýzy starších randomizovaných studií [Wijnhoven B. et al., 2009]. Nicméně, poslední nejrozsáhlejší RCT srovnávající u SCC a adenokarcinomu v klinickém stadiu II-III (cT1cN1cM0, cT2-T3 cN0-1) operaci samotnou s operací předcházenou chemoradioterapií na bázi carboplatiny a paclitaxelu v kombinaci se zevní ozáření 41 Gy prokázala signifikantně vyšší R0 resekabilitu i delší celkové přežívání i přežívání bez projevů nemoci (disease free survival – DFS) u multimodální léčby [Van Hagen P. et al., 2012]. Dvě nedávné multicentrické RCT srovnávající perioperační chemoterapii (chemoterapie – operace – chemoterapie) na bázi cisplatiny a fluorouracilu s nebo bez epirubicinu s operací samotnou u adenokarcinomu jícnu, EGJ a žaludku opět shodně prokázaly významné zlepšení prognózy pacientů léčených kombinací modalit [Cunningham D. et al., 2006; Ychou M. et al., 2011]. Z dvou recentních meta-analýz randomizovaných studií vyplývá, že neoadjuvantní chemoradioterapie přináší benefit u SCC i adenokarcinomu, kdežto neoadjuvantní chemoterapie samotná jen u adenokarcinomu jícnu a EGJ [GebSKI V. et al., 2007; Sjoquist K. et al., 2011]. Adenokarcinom jícnu je ve srovnání s SCC méně radiosenzitivní a předoperační chemoterapie samotná u něj přináší významný benefit z hlediska R0 resekability i dlouhodobé prognózy ve srovnání s operací samotnou. Zda je u adenokarcinomu jícnu přínosné k neoadjuvantní chemoterapii přidat radioterapii dosud řešili dvě menší RCT, které neprokázaly signifikantní rozdíl v celkovém přežívání, nicméně pooperační mortalita byla vyšší po chemoradioterapii, lepší byl však i trend dlouhodobého přežívání [Stahl M. et al., 2009; Burmeister B. et al., 2011]. Definitivní odpověď na tuto otázku zatím není

k dispozici a čeká se na výsledky dvou současně probíhajících RCT [Leong T. et al., 2015; Keegan N. et al., 2014]. V současné době je onkologickými společnostmi u lokálně pokročilého adenokarcinomu jícnu a EGJ doporučována jak neoadjuvantní chemoradioterapie, tak perioperační chemoterapie. V případě neoadjuvantní chemoradioterapie je nutno počítat s vyšší následnou pooperační morbiditou i mortalitou ve srovnání s operací samotnou. Neoadjuvantní chemoterapie však pooperační morbiditu ani mortalitu nezvyšuje.

1.3. Hodnocení odpovědi na neoadjuvantní terapii

Odpověď na neoadjuvantní chemoterapii nebo chemoradioterapii není uniformní. Odráží to interindividuální genetickou heterogenitu nádorů obecně. Někteří pacienti odpovídají na neoadjuvantní terapii kompletním vymizením nádoru (complete response, CR), jiní parciální regresí tumoru (partial response, PR) a u nemalé části nemocných nádor na onkologickou léčbu nereaguje vůbec nebo během ní dále progreduje (stable disease, SD; progressive disease, PD). Při tom je velmi pravděpodobné, že jenom respondeři profitují z neoadjuvantní terapie [Kelsen D. et al., 2007; Parry K. et al., 2017]. Informace, zda li nemocný na neoadjuvantní terapii odpovídá a do jaké míry, je klíčový prognostický údaj. Odpověď na neoadjuvantní terapii lze posoudit pomocí paraklinických metod – klinická odpověď, nebo patologické vyšetření po operaci – histopatologická odpověď.

1.3.1. Hodnocení klinické odpovědi

Klinická odpověď se hodnotí na základě změny klinického stavu (zmírnění dysfagie, zástava hubnutí, či zvýšení hmotnosti pacienta) a nálezů na endoskopických (EGD, EUS) a zobrazovacích vyšetřeních (RTG pasáž jícnem, CT, PET/CT) po neoadjuvantní terapii. Hodnocení radiologické klinické odpovědi obecně u solidních maligních nádorů je standardizováno pomocí WHO kritérií a Response Evaluation Criteria In Solid Tumours (RECIST 1.1) kritérií, podle kterých je míra odpovědi tumoru úměrná změně velikosti tumorozní leze na radiologických zobrazovacích metodách [Eisenhauer E. et al., 2009].

Nicméně, v případě tubulární elastické struktury jako je jícn, je použitelnost těchto kritérií omezená [Ynagawa M. et al., 2012].

1.3.2. Hodnocení histopatologické odpovědi

Zlatým standardem hodnocení odpovědi na neoadjuvantní terapii je v současnosti histopatologické hodnocení regrese nádoru v operačním resekátu. Stanovuje se na základě relativního podílu perzistujících vitálních nádorových buněk a fibrózy v místě původního tumoru. Existuje na to několik klasifikačních systémů [viz. článek, kde srovnávají jednotlivé]. U karcinomu jícnu a EGJ je nejčastěji používán tumor regression grading (TRG) dle Mandardové [Mandard A. et al., 1994]. Regrese tumoru je vyjádřena v pěti stupních (viz Obrázek 1):

TRG1- kompletní regrese nádoru, bez přítomnosti vitálních nádorových buněk;

TRG2- výrazná regrese s převahou fibrotizace, vitální nádor v ojedinělých reziduích;

TRG3 - částečná regrese s převahou fibrotizace (vitálních nádorových buněk méně jak 50%);

TRG4 - částečná regrese s převahou vitálního nádoru (více jak 50%);

TRG5 – bez histologických známek regrese nádoru.

Jiné klasifikační systémy popisují procentuální podíl vitálních nádorových buněk v místě původního tumoru (0%, 1-10%, 11-50%, >50%), přičemž používají 3 nebo 4 stupně hodnocení [Becker K. et al., 2003; Schneider P. et al., 2005; Wu T. et al., 2007; Langer R. et al., 2009; Hölscher A. et al., 2014].

Dosud není konsenzus, jakou míru histopatologické regrese lze již považovat za dostatečnou odpověď na neoadjuvantní terapii, která má již statisticky významně lepší prognózu ve srovnání s nedostatečnou odpovědí, respektive s pacienty, kteří byli operováni bez neoadjuvantní terapie. Je nepochybné, že nejlepší prognózu mají pacienti s kompletní patologickou odpovědí (pCR), u kterých v resekčním preparátu již nejsou nalezeny žádné vitální nádorové buňky. Podle nedávné multicentrické studie pacienti s pCR po neoadjuvantní terapii karcinomu jícnu a EGJ (ypTONOM0) dosahují 5-leté

přežívání 55% [Vallböhmer D. et al., 2010]. Kompletní patologickou odpověď na neoadjuvantní chemoradioterapii však dosahuje jen 19-32% pacientů, v případě chemoterapie samotné to je asi 5-8%. Míra parciální (nebo-li nekompletní) histopatologické regrese, která ještě představuje prognosticky významnou odpověď tumoru na onkologickou léčbu, se však u různých autorů liší. Jedna skupina autorů považuje za významnou odpověď (major response) perzistenci méně jak 10% vitálních nádorových buněk, co podle klasifikace dle Mandardové odpovídá přibližně TGR1-2 [Becker K. et al., 2003; Schneider P. et al., 2005; Hölscher A. et al., 2014]. Jiní autoři našli rozhraní významné a nevýznamné odpovědi na úrovni 50% vitálních nádorových, což odpovídá TRG1-3 dle Mandardové [Chirieac L. et al., 2005; Wu T. et al., 2007; Langer R. et al., 2009;]. Dvě recentní práce, které srovnávali několik systémů klasifikace, se shodli v tom, že právě 3- stupňový systém (0%, 1-50%, >50%), odpovídající TRG1 versus TRG2+3 versus TRG4+5 dle Mandardové, nejlépe odlišuje prognózu mezi jednotlivými skupinami pacientů jak po chemoterapii, tak po chemoradioterapii a zároveň vykazuje nejlepší reprodukcibilitu [Karamitopoulou E. et al., 2014; Donohoe C. et al., 2013]. Tento způsob hodnocení jsme použili i v naší prospektivní studii.

1.4. Predikce histopatologické odpovědi pomoci EGD, EUS a CT

Kompletní patologická regrese (pCR) po neoadjuvantní terapii je významným prognostickým faktorem [Vallböhmer D. et al., 2010, Hölscher A. et al., 2014]. V resekčním preparátu u těchto pacientů již nejsou nalezeny žádné vitální nádorové buňky. Zůstává otázkou, jestli pacienti s pCR profitují z následné operační léčby, protože operací se odstraní orgán se spádovou lymfatickou, který je již bez nádorových struktur. Randomizovanou studii na toto téma však nelze provést, protože informaci o pCR získáme až z resekčního preparátu po operaci. Možnost spolehlivě predikovat kompletní patologické respondery před operací by mohla významně změnit dosavadní standardní postupy, kdy pacienti se spolehlivě predikovanou pCR by nemuseli podstoupit náročnou a rizikovou operaci. Dosud však neexistuje způsob, jak předoperačně s jistotou odlišit kompletní patologické respondery od pacientů s reziduálním vitálním nádorem, a proto je v současnosti ezofagektomie indikovaná i v případech kompletní klinické regrese.

Jednotlivé paraklinické metody se vzájemně liší v schopnosti předoperačně predikovat jak pCR, tak významnou histopatologickou odpověď. Ezofagogastroduodenoskopie (EGD) je v predikci pCR nespolehlivá. V případě EGD s negativní rebiopsií byl následně v resekčním preparátu nalezen ve 40-50% reziduální karcinom [Brown W. et al., 2004]. Podle Schneidera je přesnost (accuracy) EGD s rebiopsií v predikci histopatologické odpovědi 47% a EGD pro tuto indikaci nedoporučuje [Schneider P. et al., 2008]. V případě EUS je obtížné odlišit reziduální tumor od jizevnatých změn po vymizení nádoru. Popisovaný downstaging na EUS často nemá patřičnou korelaci v histopatologické odpovědi a ypT klasifikaci [Misra S. et al., 2012]. Podle nedávné meta-analýzy se pohybuje diagnostická senzitivita a specifita EUS po neoadjuvantní terapii v rozsahu 20-100% a 36-100%, což činí i tuto metodu značně nespolehlivou v predikci pCR [Ngamruengphong S. et al. 2010]. Radiologická odpověď na CT vyšetření hodnocena podle RECIST 1.0 kritérií neprokázala dostatečnou korelaci s histopatologickou odpovědí ani s prognózou pacientů [Ynagawa M. et al., 2012]. Konieczny udává senzitivitu CT v detekci pCR pouhých 20% při specifitě 96%. Predikce histopatologické odpovědi byla pomocí CT nadhodnocena ve 24% a podhodnocena ve 68% [Konieczny A. et al., 2013].

1.5. Význam pozitronové emisní tomografie u karcinomu jícnu a EGJ

FDG-PET je funkční zobrazovací metoda, která hodnotí intenzitu metabolismu glukózy a její anatomickou distribuci v jednotlivých orgánech a tkáních v organismu. Maligní nádory, karcinom jícnu a EGJ nevyjímaje, jsou většinou silně závislé na metabolismu glukózy a významně jí z oběhu vychytávají. Při FDG-PET vyšetření se pacientovi podává ^{18}F -fluorodeoxyglukóza (FDG), co je glukóza značená radiofarmakem ^{18}F (β^+ zářič s velmi krátkým poločasem). Rozpadající se radiofarmakum produkuje pozitrony, které prakticky ihned anihilují s elektrony (pozitron je antičástice elektronu) za vzniku dvou fotonů záření gama, které jsou detekovány PET scannerem. Výslednou analýzou dat se získá obraz distribuce metabolismu glukózy o různé intenzity v organismu, kde tzv. hot spots (místa s vysokou akumulací FDG) představují jak silně metabolicky aktivní orgány (mozek, srdce, ledviny ve vylučovací fázi), tak FDG-avidní maligní nádorové masy primární i

metastatické. Pro lepší anatomickou diskriminaci se v současnosti FDG-PET vyšetření provádí koincidenčně s low-dose CT vyšetřením jako PET/CT.

Význam PET/CT vyšetření u karcinomu jícnu je jak v iniciální diagnostice, tak v hodnocení odpovědi na onkologickou terapii. Studie ukazují, že v primární diagnostice má PET/CT vyšší specifitu a pozitivní prediktivní hodnotu pro regionální uzlinové metastázy ve srovnání s CT samotným jak u primárně operovaných pacientů, tak po neoadjuvantní léčbě [Moon S. et al., 2014; Fencel P. et al., 2016]. Nejvýznamnějším přínosem PET/CT v primární diagnostice je však přesnější identifikace vzdálených metastáz (cM1 stadia). Doplněním PET/CT ke konvenčním stagingovým vyšetřením se změnilo (většinou zvýšilo) iniciální stadium onemocnění u 5-27% pacientů [Ott K. et al., 2014].

Prognostický význam má FDG-PET po ukončení neoadjuvantní léčby. Podle nedávné souhrnné analýzy 26 publikovaných studií mají kompletní metabolictví respondeři významně lepší celkové přežívání i přežívání bez recidivy onemocnění než nekompletní metabolictví respondeři či non-respondereři [Schollaert P. et al., 2014].

1.6. Predikce histopatologické odpovědi pomocí FDG-PET nebo PET/CT.

1.6.1. Predikce po ukončení neoadjuvantní terapie

Funkční metabolické zobrazení pomocí FDG-PET neb PET/CT představuje další možnost hodnocení odpovědi na neoadjuvantní terapii. Nádor s vysokou metabolickou aktivitou, silně akumulující FDG, který významně regreduje po neoadjuvantní terapii, by měl teoreticky vykazovat významně sníženou akumulaci FDG na kontrolním PET/CT po ukončení onkologické léčby. Významná změna metabolické aktivity tumoru na PET by měla predikovat i významnou histopatologickou odezvu. Ke kvantifikaci konzumpce FDG se ve většině studií využívá metabolický parametr „maximum standard uptake value“ (SUVmax) a k hodnocení metabolické odezvy tumoru pak rozdíl v SUVmax před začátkem a po ukončení (Δ SUVmax) neoadjuvantní terapie. Cerfolio srovnával PET/CT vs CT vs EUS-FNA v diagnostické přesnosti (accuracy) predikce pCR po ukončení neoadjuvantní chemoradioterapii u karcinomu jícnu [Cerfolio R. et al., 2005]. Senzitivita a accuracy PET/CT byla statisticky významně vyšší jako CT a EUS-FNA (87% a 89% vs 20% a 67% vs

20% a 67%). Mezičasem se objevilo množství dalších prací studujících možnosti predikce významné histopatologické odpovědi pomocí PET, bohužel s velmi rozdílnými výsledky jak v kritériích metabolické odpovědi – tedy prahových hodnot (cut-off) $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$, tak v diagnostických parametrech predikce. Westerterp publikovala systemickou review prací srovnávajících jednotlivé diagnostické modalitty v predikci histopatologické odpovědi s výsledkem, že jak PET (celková accuracy 85%), tak EUS (celková accuracy 85%), poskytují významně lepší výsledek než samotné CT (celkové accuracy 54%) [Westerterp M et. Al., 2005]. Kwee v jeho systemickém review 20 studií s celkově průměrnou metodologickou kvalitou, zahrnujících 849 pacientů, našel významnou heterogenitu v senzitivitě (33-100%) a specifitě (30-100%) predikce histopatologické regrese ($\leq 10\%$ vitálních nádorových buněk) v hodnocených studiích, s celkovou senzitivitou a specifitou 67% a 68%. FDG-PET nedoporučuje používat v rutinní praxi k vedení terapeutických rozhodnutí [Kwee R., 2010]. Aguirre v jeho systematickém review pouze prospektivních studií (8 publikací) udává rozptyl senzitivity a specifity 27.3% až 93.3% a 41.7% až 95.2%, respektive. Opět metodologická heterogenita znemožňovala meta-analýzu dat, nicméně PET považuje za přesnější než CT [Aguirre A. et al., 2009]. Z uvedených souhrnných publikací vyplývá, že ani FDG-PET, či PET/CT provedené před a po ukončení neoadjuvantní terapie, není dostatečně přesné, aby s požadovanou jistotou predikovalo pCR u pacientů, kteří by na základě toho nemuseli být operováni. Heterogenita výsledků jednotlivých studií je vysvětlována významnou metodologickou variabilitou jak v získávání, tak interpretování metabolických dat.

1.6.2. PERCIST 1.0

Ve snaze standardizovat techniku funkčního metabolické zobrazení pomocí FDG-PET a interpretování získaných dat v hodnocení efektivity onkologické terapie, publikoval Wahl v roce 2009 doporučení analogizující RECIST v radiologickém hodnocení: PET Response Criteria in Solid Tumors (PERCIST 1.0) [Wahl R. et al., 2009]. Tato kritéria mají být návodem, jak provádět a interpretovat FDG-PET před, během, či po onkologické terapii u solidních tumorů. Konzumpce FDG doporučuje kvantifikovat pomocí parametru standard uptake value normalizovaného na „lean body mass“ (SUL) místo normalizace na váhu

(SUV). Definuje i volumetrické metabolické parametry (viz dále). Analogicky jako u RECIST, i zde rozlišuje 4 úrovně metabolické odpovědi: CMR – kompletní metabolická odpověď, PMR – parciální metabolická odpověď, SMD – stabilní metabolická choroba a PMD – progresivní metabolická choroba.

Gillies našel u karcinomu jícnu (SCC i adenokarcinom) statisticky významnou korelaci mezi metabolickou odpovědí podle PERCIST 1.0 a histopatologickou odpovědí (TRG1-3) po ukončení neoadjuvantní chemoterapie, nicméně senzitivita a specifita predikce histopatologické odpovědi u CMR byla 52% a 87% a u PMR 72% a 65%, respektive, co představuje průměrný diagnostický výsledek [Gillies R. et al., 2012]. Publikací hodnotících metabolickou odpověď na neoadjuvantní terapii karcinomu jícnu v souladu s PERCIST 1.0. dosud není mnoho.

1.6.3. Časná predikce histopatologické odpovědi v průběhu neoadjuvantní terapie

Predikce histopatologické odpovědi po ukončení neoadjuvantní terapie má sice předoperační prognostický význam, nicméně již nezmění vedení předoperační onkologické terapie. Léčebný smysl má jenom identifikace pacientů s pCR (TRG1), u kterých by bylo potenciálně možné vynechat operační léčbu. Tato možnost je klinicky zajímavá zejména v případě použití neoadjuvantní chemoradioterapie, protože zde kompletně odpovídá 1/4 až 1/3 pacientů. V případě neoadjuvantní chemoterapie má šanci na pCR jen zanedbatelné procento nemocných. Tady má predikce kompletní odpovědi po ukončení léčby pouze akademický význam.

Jak už bylo uvedeno dříve, z neoadjuvantní terapie profitují nejenom pacienti s kompletní histopatologickou odpovědí, ale i nemocní s nekompletní, nýbrž významnou histopatologickou odpovědí (TRG1-3). Nonrespondeři, představující 40-66% pacientů absolvujících neoadjuvantní chemoterapii, z této léčby neprofitují, naopak jsou zbytečně ohroženi toxicitou onkologické léčby, někdy až znemožňující plánovaný operační výkon a dochází u nich k oddálení potenciálně efektivní operace s rizikem progresu onemocnění do inoperabilního stadia, či vzniku vzdálených metastáz. Následná operace může být zatížená zvýšenou morbiditou i mortalitou, co je samozřejmě provázeno neefektivním

navýšením ceny celkové léčby. Klíčem k optimalizaci předoperační onkologické léčby je její podání jen těm nemocným, kteří po neoadjuvantní léčbě dosáhnou kompletní nebo významnou histopatologickou regresi a předčasné ukončení nebo změna režimu neoadjuvantní terapie u non-responderů. Dosud není k dispozici jednoznačný klinicko-patologický, biochemický či molekulární ukazatel, pomocí kterého by bylo možné předem odlišit potenciální respondery od nonresponderů [Fareed K. et al., 2009]. Měření změn metabolismu nádorů během probíhající chemoterapie pomocí FDG-PET se však ukázalo být slibným nástrojem pro detekci odpovědi již v rané fázi léčby u různých malignit [Kostakoglu L., Goldsmith S., 2003; Weber W. et al., 2003].

Mnichovské studie s neoadjuvantní chemoterapií

Práce skupiny autorů z Mnichova ukazují, že FDG-PET vyšetření provedené časně po začátku neoadjuvantní chemoterapie, může sloužit k identifikaci nemocných, kteří dosáhnou významnou odpověď na neoadjuvantní léčbu. Weber našel u 35 pacientů s adenokarcinomu jícnu a EGJ léčených neoadjuvantní chemoterapií významnou korelaci časně metabolické odpovědi tumoru na FDG-PET, kvantitativně vyjádřené procentuálním poklesem SUVmax, s klinickou a histopatologickou odpovědí tumoru i celkovým přežíváním [Weber W. et al., 2001]. Pokles SUVmax o víc jak 35% proti vstupní hodnotě, již 14 dní po začátku chemoterapie, predikoval významnou histopatologickou odpověď (<10% vitálních nádorových buněk v resekátu) se senzitivitou 89%, specificitou 75%, pozitivní prediktivní hodnotou (PPV) 53% a negativní prediktivní hodnotou (NPV) 95%. V případě predikce klinické odpovědi byla senzitivita 93%, specificita 95%, PPV 93% a NPV 95%. Stejná skupina mnichovských autorů validovala zjištěný cutoff (pokles SUVmax >35%) na další skupině 56 pacientů (z toho 50 resekovaných) a potvrdila vysokou negativní prediktivní hodnotu (NPV 95%) časného FDG-PET v detekci histopatologických nonresponderů [Ott K. et al., 2006]. To znamená, že 95% pacientů, kteří měli pokles SUVmax < 35%, mělo nedostatečnou histopatologickou odpověď na léčbu. Senzitivita, specificita a PPV predikce histopatologické odpovědi, byla 80%, 78% a 44%, tedy výsledky již ne tak vynikající jako u předešlé skupiny pacientů, na základě které byl cutoff tvořen. Skupina metabolických nonresponderů měla v univariační analýze signifikantně kratší

tříleté celkové přežívání (35% proti 70% u metabolických responderů s poklesem SUVmax >35%). V multivariační analýze však metabolická odpověď byla nezávislým prognostickým faktorem pouze přežívání bez nemoci (DFS) a jen u R0 resekovaných pacientů. Nicméně, tímto mnichovská skupina autorů stanovila cutoff časné významné metabolické odpovědi na úrovni $\Delta\text{SUVmax} \geq 35\%$. Následně, opět mnichovská skupina autorů provedla prospektivní nerandomizovanou monocentrickou studii fáze II na skupině 111 pacientů s adenokarcinomem jícnu a EGJ léčených neoadjuvantní chemoterapií (MUNICON-I) [Lordick F. et al., 2007]. Čtrnáct dní po začátku prvního cyklu chemoterapie na bázi cisplatiny a fluorouracilu bylo provedené opakované FDG-PET. Metaboličtí responderi, s poklesem SUVmax $\geq 35\%$ proti vstupnímu FDG-PET, pokračovali v neoadjuvantní chemoterapii (cisplatina, fluorouracil s nebo bez paclitaxelu) a následně absolvovali operaci 4 týdny po ukončení chemoterapie. Metaboličtí nonresponderi, s poklesem SUVmax < 35%, nepokračovali v chemoterapii, ale byli ihned indikováni k operaci. Metaboličtí responderi (49% pacientů) měli významně vyšší R0 resekabilitu i delší DFS a celkové přežívání proti metabolickým nonresponderům. Tato práce potvrdila klinickou významnost časné metabolické odezvy tumoru na chemoterapii hodnocené FDG-PET, i když se práci dá vyčítat, že nebyla randomizovaná a v prognostickém vyhodnocení nebyla provedena multivariační analýza. Mnichovská skupina však pokračovala s další prospektivní monocentrickou studií o 56 pacientech (MUNICON-II), kde v obdobném algoritmu metaboličtí responderi pokračovali v neoadjuvantní chemoterapii a non-responderům po 14 dnech byla přidána radioterapie [zum Büschenfelde Ch. et al., 2011]. V této práci však byla histopatologická odpověď u metabolických responderů jen v 36% a jednorroční přežívání bez progresu se nelišilo mezi metabolickými respondery a nonrespondery. Touto studií měla mnichovská skupina demonstrovat proveditelnost alterace terapeutického postupu na základě časné metabolické odezvy na PET.

Časná PET u neoadjuvantní chemoradioterapie

Výsledky mnichovských autorů byly inspirací pro autorské skupiny z jiných pracovišť k provedení podobných studií, avšak s použitím neoadjuvantní chemoradioterapie. Dvě z nich, na relativně malém počtu zkoumaných pacientů (16 a 27 pacientů), našly korelaci

mezi časnou metabolickou odezvou na PET dva týdny po začátku terapie a histopatologickou odpovědí [Westerterp M. et al., 2006; Wieder H. et al., 2004]. Obě také našly stejný cutoff poklesu SUV_{max} > 30% pro nejlepší diskriminaci responderů a nonresponderů, nicméně nalezené parametry senzitivity a specifity se dosti lišily (75% vs 93% a 75% vs 88%). Další dvě studie (32 a 37 pacientů) stejné autorské skupiny z Dublinu nenalezly statisticky významnou korelaci poklesu SUV za 1 až 2 týdny po začátku chemoradiace s histopatologickým nálezem, přičemž optimální cutoff byl stanoven na 20% a 24% poklesu SUV [Gillham C. et al., 2006; Malik V. et al., 2010]. Nejrecentnější, a co do počtu pacientů největší studie (100 nemocných), pochází z Nizozemska [van Heijl M. et al., 2011]. Autoři sice potvrdili statistickou korelaci časně metabolické odezvy na PET provedeném 14 dní po začátku chemoradiace s histopatologickou odpovědí, nicméně při optimálním cutoff poklesu SUV_{max} o 0% měla predikce histopatologické odpovědi senzitivitu 91%, specifitu 50%, PPV 76% a NPV 75%. To autoři nepovažují za dostatečně přesné pro alteraci standardního léčebného režimu v klinické praxi a časně PET k usměrnění neoadjuvantní chemoradioterapie nedoporučují.

Studie s časným PET během neoadjuvantní chemoradioterapie tedy přinesly heterogenní výsledky s různorodými prahovými hodnotami metabolické odpovědi. Jedním z vysvětlení je podíl postradiační ezofagitidy na metabolické aktivitě nádoru jícnu, která může být zánětlivou reakcí zvýšená a neodpovídá tedy adekvátně zmenšení nádorové masy. Dalším vysvětlením heterogenních nálezů byla chybějící standardizace FDG-PET vyšetření, kvantifikace konzumpce FDG a interpretace získaných dat. To by měla změnit standardizace podle PERCIST 1.0 doporučení.

Překvapivé je, že podobné studie s použitím neoadjuvantní chemoterapie bez radioterapie dosud nikdy nebyly replikovány jinými autorskými skupinami než již zmíněnou mnichovskou. Stanovený cutoff časně metabolické odpovědi $\Delta\text{SUV}_{\text{max}} \geq 35\%$, v případě chemoterapie, nikdy nebyl verifikován studií mimo mnichovské pracoviště. Podobně, nikdy nebyla provedena randomizovaná nebo multicentrická studie potvrzující klinický význam časného PET jak u chemoterapie, tak chemoradioterapie (MUNICON studie nebyly randomizované).

Naše prospektivní studie je právě tou chybějící prací, která má v případě použití neoadjuvantní chemoterapie potvrdit nebo vyvrátit předpoklady stanovené mnichovskou skupinou (kapitola 2).

1.7. Chirurgická léčba karcinomu jícnu a EGJ.

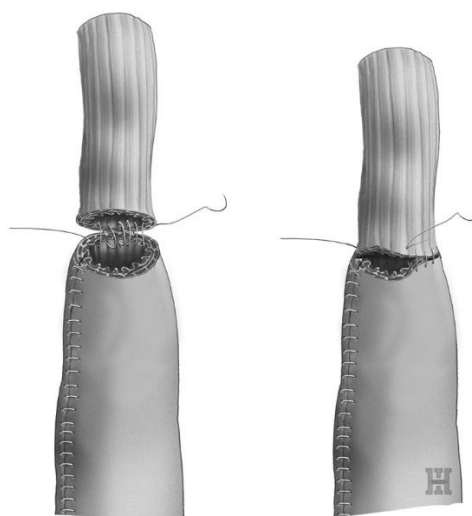
Chirurgická resekce jícnu a kardie je základní léčebný postup u resektabilního nádoru jícnu a EGJ. Je indikována u pacientů funkčně únosných operace, v klinickém stadiu onemocnění T1-4a N0-3 M0. Budťo se provádí jako primární výkon, nebo je předcházená neoadjuvantní terapií (lokálně pokročilé nádory) nebo endoskopickou resekci tumoru (časné nádory - cT1N0) [Lordick F. et al, 2016]. Cílem operace je kompletní odstranění tumoru jícnu nebo EGJ spolu s částí makroskopicky nepostiženého jícnu nad nádorem a částí nepostiženého proximálního žaludku podél malé křivky pod kardií. Nezbytnou součástí operace je odstranění spádových lymfatických uzlin, které u karcinomu jícnu a EGJ představují uzliny abdominální: parakardiální, perigastrické podél malé křivky, kolem a. gastrica sinistra, truncus coeliacus, a. hepatica communis a proximálního úseku a. lienalis. Dále uzliny mediastinální periezofageální a paratracheální a krční periezofageální uzliny. Podle kompletnosti odstranění nádoru lze operaci hodnotit jako R0 – bez mikroskopického rezidua, R1 – s mikroskopickým reziduem a R2 – s makroskopickým reziduem. Jedině R0 resekce je považována za kurativní zákrok s šancí na dlouhodobé přežívání [Rice T. et al., 2009]. Jako náhrada jícnu se nejčastěji používá žaludek longitudinálně resekovaný podél velké křivky (tubulizovaný), který je zásoben pravou gastroepiploickou artérií a vénou. V případě, že žaludek nelze použít (přítomná rozsáhlá infiltrace žaludku nádorem, stav po resekci žaludku v minulosti atd.) je variantou náhrady exkludovaná klička jejunu (v případě nádoru distálního jícnu a EGJ) nebo tlusté střevo (v případě nádorů středního či proximálního jícnu). Resekční výkon s náhradou žaludkem se provádí buď jako dvou-dutinová operace (tzv. transtorakální ezofagektomie – TTE) z laparotomie a pravé torakotomie, s ezofagogastroanastomozou (EGA) lokalizovanou v hrudníku (Ivor-Lewisova operace) nebo na krku z přidané krční incize (McKeownova operace), nebo jako jedno-dutinová operace (tzv. transhiatální ezofagektomie – THE), při které se z laparotomie přes rozšířený hiátus jícen odstraní

z mediastina natupo a víceméně naslepo až na krk, a anastomóza je lokalizovaná vždy na krku z přidané krční incize. Dalším, málo používaným přístupem k resekci distálního jícnu, je levostranná torakofrenolaparotomie, kdy se jednou incizí zpřístupní pleurální i peritoneální dutina najednou. TTE představuje operaci onkologicky radikálnější, s možností kompletního odstranění spádové lymfatické soustavy pod kontrolou zraku, ale pro pacienta je více zatěžující s vyšší plicní pooperační morbiditou. THE je operace méně onkologicky radikální, zejména ve smyslu formální mediastinální lymfadenektomie, nicméně vynechání torakotomie snižuje pooperační plicní komplikace. Nedávná rozsáhlá meta-analýza RCT (5905 pacientů) prokázala nižší pooperační mortalitu, nižší respirační morbiditu, méně ranných komplikací, kratší dobu operace i hospitalizace po THE ve srovnání s TTE, která naopak byla spojena s větším rozsahem lymfadenektomie, nižším výskytem dehiscence anastomózy a její struktury a nižším výskytem parézy hlasivky [Boshier P. et al, 2011]. Onkologické výsledky ve smyslu dlouhodobého přežívání nebyly rozdílné, nicméně u THE bylo více časných stadií onemocnění. Volba operačního přístupu tak do značné míry závisí na preferenci chirurga či instituce. Na našem pracovišti upřednostňujeme Ivor-Lewisovu operaci.

Klíčovou částí operace je konstrukce jícnové anastomózy, která může být lokalizovaná na krku nebo v hrudníku. V případě karcinomu proximálního a středního jícnu je z onkologického hlediska preferovaná krční lokalizace, aby byl zachován dostatečný odstup resekční linie od horního konce tumoru. V případě karcinomu distálního jícnu jsou přípustné obě možnosti. Krční lokalizace je spojena s vyšším rizikem dehiscence anastomózy než hrudní lokalizace, nicméně následky krční dehiscence mají obecně menší morbiditu a jednodušší způsob řešení než dehiscence v hrudníku, která bývá spojena se závažnou mediastinitidou. Meta-analýza čtyř RCT srovnávajících krční a hrudní anastomózu, nenalezla rozdíl v mortalitě, plicních komplikacích, pozdní striktuře anastomózy či v incidenci recidivy tumoru mezi oběma lokalizacemi, ale hrudní anastomóza byla spojena s nižší incidencí dehiscence a nižším výskytem parézy zvratného nervu [Biere S. et al, 2011]. Lokalizace anastomózy silně podléhá zvyklostem pracoviště a preferencí operatéra. Na našem pracovišti upřednostňujeme, pokud je to možné, hrudní lokalizaci anastomózy, právě pro výše zmíněné výhody.

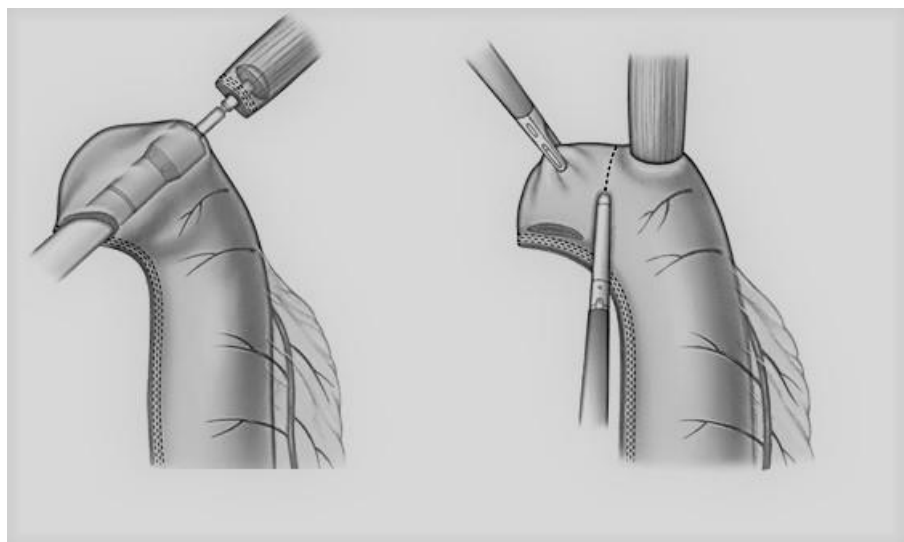
Co se týče techniky anastomózy, v současnosti jsou k dispozici v zásadě tři možné způsoby konstrukce EGA:

1. Kompletně ručně šitá anastomóza (hand-sewn – HS), kdy se jícen anastomózuje ke konci nebo straně žaludku ruční suturou po celém obvodu v jedné nebo dvou vrstvách, pokračujícím stehem nebo jednotlivými stehy (Obr. 1.). Výsledná EGA má okrouhlý tvar [Harustiak T. et al, 2016]



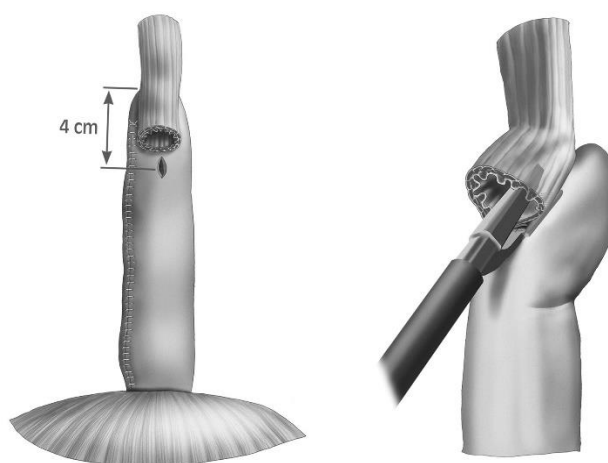
Obr.1. Ručně šitá EGA

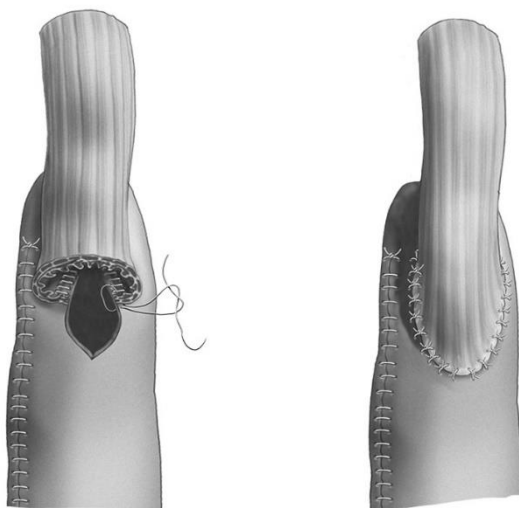
2. Kompletně mechanická anastomóza konstruována cirkulárním staplerem (circular stapled – CS), kdy se klobouček stapleru fixuje v pahýlu jícnu cirkulárním stehem a tělo stapleru je vsunuto do tubulizovaného žaludku většinou přes jeho otevřený konec a bodec stapleru je vypíchnut stranou tubulizovaného žaludku v oblasti velké kurvatury. Výsledná EGA je charakteru konec ke straně a má okrouhlý tvar o průměru kloboučku stapleru (Obr. 2.) [Luketich J. et al, 2012].



Obr. 2. EGA anastomóza konstruována cirkulárním staplerem

3. Polomechanická anastomóza, zčásti konstruovaná pomocí lineárního stapleru a zčásti šitá ručně (linear stapled – LS). V tomto případě je pahýl jícnu přiložen ke straně tubulizovaného žaludku v jeho koncové části, z krátké gastrotomie se do žaludku a do jícnu vsunou branže lineárního stapleru a vytvoří se zadní obvod anastomózy. Přední obvod je konstruován ruční suturou ve dvou vrstvách pokračujícím stehem nebo jednotlivými stehy. Výsledná EGA má ovální nebo trojúhelníkový tvar a funkční charakter konec ke straně (Obr. 3.) [Harustiak T. et al, 2016].





Obr. 3. Polomechanická EGA

Výhody a nevýhody jednotlivých technik budou popsány níže.

1.8. Komplikace resekce jícnu

Resekce jícnu patří mezi nejnáročnější operace zažívacího traktu. Je to dáno tím, že k jejímu provedení je nezbytná abdominální fáze operace s přípravou transponátu a zároveň rozsáhlá disekce mediastina se skeletizací jícnu, či už transhiatálně nebo z hrudního přístupu. Délka operačního výkonu, rozsáhlá ranná plocha a nevyhnutelné pooperační snížení plicních funkcí jsou faktory, které se podílejí na poměrně vysoké pooperační morbiditě i nezanedbatelné mortalitě. U většiny nemocných je indikací k resekci jícnu jeho maligní stenóza spojená s nutričním deficitem, ne-li přímo s kachexií. Kuřácká bronchitida, CHOPN, alkoholické poškození jater a kardiovaskulární onemocnění patří mezi časté rizikové faktory u pacientů zejména s dlaždicovým karcinomem jícnu. Přítomné komorbidity a rizikové faktory spolu s vyšším věkem a upadající celkovou funkční zdatností nemocných při dysfagii a hyponutricí ještě zvyšují rizikovost operace. Klíčem k minimalizaci výskytu pooperačních komplikací a jejich dopadů na pooperační mortalitu je správná selekce nemocných při indikaci resekce jícnu, provádění operace ve specializovaných centrech zkušeným chirurgickým týmem a erudovaná pooperační intenzivní péče.

Nekomplikovaným průběhem operace a pooperačního období projde jen přibližně 35 - 50% operovaných [Harušiak T. et al., 2016; Hii M. et al., 2013]. Časná pooperační mortalita se v průměru pohybuje v rozmezí 7-10%. Ve specializovaných velko-objemových centrech bývá menší než 5% [Markar S. et al., 2015]. Pooperační komplikace po resekci jícnu můžeme rozdělit na obecné, obdobné jako po všech větších břišních a hrudních operacích (např. pooperační pneumonie, močová infekce, katéťrová seps, ranná infekce, trombembolie, pooperační ileus, krvácení) a pro ezofagektomii specifické (např. nekróza transponátu, dehiscence anastomózy, chylotorax, paréza zvratného nervu, pooperační hiátová hernie). Dále rozlišujeme komplikace chirurgické a nechirurgické, i když jejich vzájemné ovlivňování a kombinace často nedovolí jednoznačné odlišení.

Největší podíl na pooperační morbiditě po ezofagektomii mají respirační komplikace. Postihují přibližně jednu třetinu operovaných [Markar S. et al., 2015; Harustiak T. et al., 2016]. Patří sem respirační insuficience po operačním výkonu s nutností umělé plicní ventilace, pooperační pneumonie, plicní atelektáza s nutností bronchoskopického odsátí, pleurální výpotky vyžadující dodatečnou drenáž hrudníku či pooperační empyem hrudníku. Zvýšené riziko respiračních komplikací je u nemocných s vyšším věkem, s CHOPN, obézních a významně hyponutričních. Vynechání torakotomie při ezofagektomii (THE) je jednou z možností, jak snížit riziko vzniku a závažnosti pooperační pneumonie. Nejdůležitější prevencí pooperační pneumonie po TTE je použití kontinuální pooperační epidurální analgezie a důsledná pooperační dechová rehabilitace a nácvik odkašlávání pod dohledem fyzioterapeuta.

Nejčastější kardiální komplikací po ezofagektomii je supraventrikulární tachyarytmie, zejména fibrilace síní. Vyskytuje se u 13-46% operovaných. U predisponovaných nemocných se může vyskytnout izolovaně, často je však průvodním projevem a první známkou jiné závažné komplikace, po které je nutné pátrat.

1.8.1. Dehiscence jícnové anastomózy

Dehiscence jícnové anastomózy je nejobávanější chirurgická komplikace. Spolu s respiračními komplikacemi je nejčastější příčinou pooperační mortality [Markar S. et al.,

2015]. Dehiscence části nebo i celého obvodu anastomózy má za následek únik slin a žaludečního obsahu do okolí – anastomotický leak. V případě krční anastomózy vzniká flegmóna krku, při hrudní lokalizaci anastomózy je stav závažnější, protože se vyvíjí mediastinitída a hrudní empyem s celkovou sepsí. Příčinou vzniku insuficience jícnové anastomózy je nejčastěji technická chyba při její konstrukci – nedotažený nebo prořízlý steh, nedostatečné zabírání sliznice jako nejpevnější struktury jícnu, ischemie transponovaného orgánu v místě anastomózy (nejčastěji špičky tubulizovaného žaludku) a anastomóza pod napětím, při nedostatečné délce transponátu, co se týká zejména krčních spojek [Cassivi S., 2004; Urschel J., 1995]. Závažnost leaku lze klasifikovat podle klinických projevů nebo nálezů na zobrazovacích metodách a endoskopii nebo způsobu léčby do několika stupňů. Mezinárodní pracovní skupina Esophageal Complication Consensus Group (ECCG) doporučuje rozlišovat tři typy leaku podle terapie [Low D. et al., 2015]:

Typ I – lokální defekt v anastomóze nevyžadující žádnou léčbu nebo jenom dietní modifikaci či medikamentózní terapii;

Typ II – lokalizovaný leak vyžadující nechirurgický management – např. perkutánní drenáž, stentáž, rozpuštění rány;

Typ III – leak vyžadující chirurgickou reoperaci.

Časný pooperační leak hrudní anastomózy se projevuje většinou 3.-5. den po operaci rozvojem septických projevů jako tachykardie, dyspnoe, někdy bývá prvním příznakem paroxysmus tachyarytmie nebo změna mentálního stavu. Extraluminace bývá u časně dehiscence hrudní anastomózy neohraničená a dochází k zatékání žaludečního obsahu hluboko do mediastina a pleurálního prostoru. Patologický odpad do hrudního drénu charakteru žaludečního obsahu je přesvědčivou známkou insuficience, nemusí však být vždy přítomen. Na dehiscenci anastomózy je nutno myslet vždy při febrilii od 3. pooperačního dne a klinických známkách sepse. Prvním krokem v diagnostice insuficience je RTG vyšetření jícnu vodní kontrastní látkou. Leak nemusí být vždy skiaskopicky detekován a při přetrvávajícím podezření je vhodné doplnit horní endoskopii (i k vyloučení nekrózy transponátu) a CT hrudníku s p.o. kontrastem. Pozdější manifestace dehiscence (po 7.-10. pooperačním dnu) je častěji spojena s ohraničeným leakem a méně

intenzivními celkovými příznaky, často jenom subfebriliemi a zvýšenými zánětlivými laboratorními parametry. Dehiscence krční anastomózy se charakteristicky projevuje lokálními zánětlivými projevy kolem krční rány, není však vyloučena ani možnost zatékání patologického obsahu horní hrudní aperturou do mediastina s celkovou sepsí.

Úspěch terapie dehiscence anastomózy závisí na včasné diagnostice a promptní adekvátní léčbě. Postup je velmi individuální a závisí na více faktorech – lokalizace anastomózy, vitalitě transponátu, časovém období vzniku po operaci, rozsahu a ohraničenosti leaku a celkovém stavu nemocného. V případě dehiscence krční anastomózy je často dostačující rozpuštění a kvalitní drenáž krční rány, vyloučení p.o. příjmu, dostatečná nutrice enterální (jejunostomie, naso-jejunální sonda) nebo parenterální cestou, antibiotická terapie a adekvátní podpůrná léčba. Manažment dehiscence hrudní anastomózy je náročnější. Při nevelké ohraničené extraluminaci zjištěné v pozdější fázi pooperačního období (často při rutinním RTG vyšetření jícnu 7. pooperační den) a dobrém celkovém stavu postačuje konzervativní postup s vyloučením p.o. příjmu, zabezpečením nutrice enterální nebo parenterální cestou a antibiotická terapie. Leak se tímto způsobem vyhojí většinou do 7-14 dní. Alternativou u větší ohraničené extraluminace je zavedení jícnového stentu (obr. 1). Naopak časná hrudní dehiscence s neohraničeným leakem a celkovou sepsí vyžaduje agresivnější přístup. Na našem pracovišti provádíme šetrnou horní endoskopii k posouzení rozsahu dehiscence a vitality transponátu a anastomózy. Při nekróze transponátu nebo kompletní dehiscenci anastomózy s oddálením okrajů je indikována reoperace – resekce nekrotické části náhrady jícnu a krční ezofagostomie se zabezpečením enterální výživy. V případě, že transponát je vitální a dehiscence postihuje jenom část obvodu anastomózy, lze se pokusit situaci endoskopicky řešit překrytím anastomózy extrahovatelným pokrytým samoexpandibilním metalickým nebo plastovým jícnovým stentem na 3-5 týdnů (Obr. 1). Důležité je, aby byl stent zabezpečen proti aborální dislokaci a kvalitně utěsnil extraluminaci, což se musí zkontrolovat následnou RTG pasáží jícnem. Součástí neoperačního postupu u hrudního leaku je zabezpečení kvalitní drenáže pleurálního prostoru a mediastina buďto stávajícím hrudním drénem nebo doplněním perkutánní drenáže pod CT. Úspěšnost řešení neohraničeného leaku stentem není absolutní a pacient musí být nadále bedlivě sledován. Netěsnost stentáže,

nemožnost zajistit dostatečnou drenáž mediastina, či trvání septického stavu, si vynucuje operační reintervenci, často s nutností resekce anastomózy a krční ezofagostomie.



Obr. 4. Leak ezofagogastrické anastomózy ošetřen jícnovým stentem.

1.8.2. Pozdní striktura jícnové anastomózy

Striktura jícnové anastomózy patří mezi relativně časté pozdní komplikace ezofagektomie. Vzniká jizevnatou retrakcí anastomózy v průběhu hojení a vyvíjí se během několika týdnů po operaci. Klinicky se manifestuje progredující pooperační dysfagií a regurgitací tužších soust. Příčinou jizevnaté stenózy je zejména lokální ischemie v místě anastomózy, konstrukce spojky pod napětím a samozřejmě také technický aspekt sutury způsobující užší lumen (dvouvrstevná ručně šitá anastomóza, staplerová end-to-end anastomóza s cirkulárním staplerem o průměru $\leq 25\text{mm}$). Další významnou příčinou pozdní stenózy je insuficience anastomózy hojící se sekundárně s excesivním jizvením. Frekvence pooperační stenózy jícnové anastomózy je udávána v značném rozmezí (9-40%), což

odráží různé techniky konstrukce anastomózy, ale i nejednotné kvantitativní kritéria pro stanovení diagnózy stenózy (od subjektivního příznaku dysfagie pro dobře mechanicky zpracované sousta s endoskopickým či RTG nálezem zúžení anastomózy, po endoskopicky neprostupnou stenózu lumen anastomózy). Riziko pooperační stenózy je vyšší u krční anastomózy ve srovnání s hrudní anastomózou. V případě potvrzení benigní etiologie stenózy je základním léčebním postupem endoskopická dilatace balonkem nebo bužemi. Často je nutné dilatace opakovat na postupně zvětšující se průměr lumen až do symptomatického vymizení dysfagie. Alternativou při nutnosti opakované dilatace je dočasné zavedení extrahovatelného jícnového stentu.

1.9. Vliv techniky jícnové anastomózy na výskyt leaku a pozdní striktury

Nekomplikované hojení anastomózy je předpokladem pro bezproblémový pooperační průběh po ezofagektomii. Navzdory zlepšení v chirurgické technice a perioperační péči zůstává dehiscence anastomózy s leakem důležitou příčinou pooperační morbidity, mortality a prodlouženého pobytu v nemocnici. Komplikované hojení anastomózy predisponuje k vzniku pozdní striktury s dysfagií, vyžadující sériové dilatace anastomózy, což významně zhoršuje dlouhodobou kvalitu života [Cassivi S., 2004; Huang Q. et al., 2015]. Příčiny leaku anastomózy jsou multifaktoriální. Vedle systémových příčin jako jsou těžká malnutrice, kongestivní srdeční selhání, renální insuficience, diabetes či užívání steroidů, jsou důležitými faktory i lokální ischemie a napětí v místě spojky (viz. 1.8.1) [Cassivi S., 2004; Kassis E. et al., 2013]. Dalším možným momentem ovlivňujícím hojení anastomózy je však zřejmě i technika konstrukce anastomózy. Polomechanická lineární staplerová technika cervikální anastomózy byla prvně popsána Collardem a následně popularizována Orringerem [Collard J. et al., 1998; Orringer M. et al., 2000]. Narozdíl od kulatého tvaru lumen ručně šité (HS) a cirkulární staplerové (CS) anastomózy, široký trojúhelníkový lumen lineárního staplerové anastomózy (LS) vytváří teoretický základ pro lepší hojení a menší tendenci k strikturám. Několik nerandomizovaných studií zaznamenalo signifikantní snížení leaku anastomózy a tvorby striktury po LS ve srovnání s HS v krční lokalizaci [Orringer M. et al., 2000; Kondra J. et al., 2008; Casson A. et al., 2002]. Randomizované studie, které srovnávaly techniky ezofagogastrické anastomózy, se

zaměřovaly téměř výhradně na ruční versus cirkulární staplerovou anastomózu. Dvě meta-analýzy těchto RCT neukázaly rozdíl v incidenci leaku anastomózy mezi HS a CS, zato použití cirkulárního stapleru vedlo k častějším pozdním strikturám anastomózy [Honda M. et al., 2013; Markar S. et al., 2011]. RCT srovnávající HS a LS v krční lokalizaci potvrdila nižší výskyt striktury po LS, ale žádný rozdíl ve výskytu anastomotického leaku [Saluja S. et al., 2012]. Existuje pouze několik málo retrospektivních studií porovnávajících hrudní LS a HS [Price T. et al., 2013; Behzadi A. et al., 2005; Blackmon S. et al., 2007]. V těchto studiích nebylo prokázáno, že použití LS vede k snížení rizika leaku hrudní anastomózy, zatímco riziko striktury bylo v těchto studiích příznivě ovlivněno. Jediná randomizovaná studie porovnávající hrudní HS versus CS versus LS byla zaměřena na pozdní strikturu a nehodnotila anastomotický leak [Wang W. et al., 2013].

Naše studie srovnávající hrudní HS a LS na souboru 415 pacientů je dosud největším publikovaným retrospektivním srovnáním těchto dvou technik v případě hrudní lokalizace anastomózy a významně se podílí na objemu dat publikovaných na toto téma [Harustiak T. et al., 2016]. Podrobnosti jsou uvedeny v druhé kapitole 3.

2. VYUŽITÍ PET/CT V DIAGNOSTICE A HODNOCENÍ EFEKTIVITY PŘEDOPERAČNÍ CHEMOTERAPIE U ADENOKARCINOMU JÍCNU A EGJ

2.1. Cíle

Primárním cílem projektu je ověření předpokladu (průkaz hypotézy), že lze metabolicko-anatomické informace z FDG-PET/CT vyšetření využít k časně identifikaci histopatologických responderů na neoadjuvantní chemoterapii u adenokarcinomu jícnu a EGJ již po prvním cyklu léčby.

Dlouhodobým záměrem je využití algoritmu sekvenčních FDG-PET/CT k optimalizaci multimodální léčby pacientů s adenokarcinomem jícnu a EGJ spočívající v selektivní aplikaci kompletní neoadjuvantní chemoterapie responderům a časně změně léčebného režimu (např. indikace časně operace) u non-responderů.

Bezprostřední cíle projektu

- Zjistit, zda koreluje pokles metabolické aktivity tumoru, vyjádřený jako pokles konzumpce glukózy na FDG-PET/CT (dále jenom PET/CT) vyšetření 14-21 dní po začátku neoadjuvantní léčby (po 1. cyklu neoadjuvantní chemoterapie) s mírou histopatologické odpovědi tumoru v definitivním histologickém preparátu po operaci.
- V případě prokázané korelace stanovit prahovou hodnotu poklesu metabolické aktivity (hodnocené kvantitativně podle PERCIST1.0 kritérií), která by s dostatečnou spolehlivostí odlišila histopatologické respondery od non-responderů 14-21 dní po začátku neoadjuvantní léčby.
- Zjistit, zda úroveň metabolické aktivity tumoru (hodnocená kvantitativně dle PERCIST 1.0 kritérií) 4 týdny po ukončení neoadjuvantní léčby koreluje s histopatologickou odpovědí tumoru.
- Validovat parametry kompletní a parciální metabolické regrese doporučené dle PERCIST 1.0 z hlediska histopatologické odpovědi u adenokarcinomu jícnu a EGJ po neoadjuvantní chemoterapii.

2.2. Hypotéza

Na základě výsledků publikovaných z jediného mnichovského centra [Weber W. et al., 2001; Ott K. et al., 2006] předpokládáme, že v našem souboru nemocných s adenokarcinomem jícnu a EGJ léčených neoadjuvantní chemoterapií bude pokles metabolické aktivity tumoru na PET/CT (vyjádřený procentuálním poklesem hodnot konzumpce glukózy podle PERCIST 1.0 kritérií) 14-21 dní po začátku chemoterapie korelovat s histopatologickou odpovědí tumoru (TRG) v definitivním histologickém preparátu po operaci [Wahl R. et al., 2009; Mandard A. et al., 1994]. Dále předpokládáme, že ze získaných dat bude možné stanovit prahovou hodnotu procentuálního poklesu metabolické aktivity tumoru, která s dostatečnou spolehlivostí odliší již po prvním cyklu chemoterapie histopatologické respondery od non-responderů na kompletní neoadjuvantní léčbu.

2.3. Metodika

Nemocní odeslaní na Onkologickou kliniku VFN nebo III. chirurgickou kliniku FNM s histologicky verifikovaným adenokarcinomem jícnu, EGJ nebo proximálního žaludku zasahujícího kardii, bez vzdálených metastáz na CT hrudníku a břicha, byli podrobeni endosonografickému vyšetření (EUS) k upřesnění loko-regionálního stagingu. Pacienti s klinickým stadiem cT1, cN1-3, cM0 nebo cT2-4a (potenciálně resekabilní tumor), cN0-3, cM0 (dle 7. verze UICC TNM klasifikace), s performance status 0-1 (dle WHO), s funkční únosností kombinované multimodální léčby, byli indikováni k neoadjuvantní chemoterapii podle protokolu MAGIC a byla jim nabídnuta účast v této prospektivní studii [Sobin L. et al., 2009; Cunningham D. et al., 2006]. Za 3-5 týdnů po ukončení neoadjuvantní terapie, za předpokladu splnění obecných indikačních kritérií (resekabilní tumor dle CT vyšetření, nepřítomnost vzdálených metastáz, funkční únosnost dvou-dutinové operace), byli pacienti indikováni k resekčnímu výkonu. Chirurgický resekát byl podroben histopatologickému vyšetření se stanovením ypTNM stagingu a gradingu histopatologické regrese tumoru a uzlin TRG 1-5 podle Mandardové [Mandard A. et al., 1994]. Metabolicko-anatomické informace z PET/CT vyšetření byly statisticky korelované s histopatologickou odpovědí. Projekt probíhal jako prospektivní nerandomizovaná studie

fáze IV, schválená Etickou komisí Fakultní nemocnice v Motole, Státním ústavem pro kontrolu léčiv České republiky a Státním úřadem pro jadernou bezpečnost České republiky. Studie je registrována v Evropské databáze klinických studií: European Clinical Trials Database (EudraCT) pod číslem 2011-001856-12 a byla podpořena grantem Ministerstva zdravotnictví České republiky IGA NT 12331-5.

Vstupní kritéria pro zařazení do studie: 18-75 let, splnění výše uvedených indikačních kritérií pro neoadjuvantní chemoterapii, podepsán informovaný souhlas.

Vylučující kritéria pro zařazení do studie: nemocní s diabetes mellitus s glykémii nad 10 mmol/l, nález vzdálených orgánových metastáz na vstupním FDG-PET/CT, FDG non-avidní tumor na vstupním FDG-PET/CT.

Prospektivní odhad velikosti potřebného souboru

Negativní prediktivní hodnota by měla být minimálně 75%. Pokud chceme mít senzitivitu metody alespoň 80% a specificitu 70%, potom budeme potřebovat minimálně 100 osob, aby spodní hranice 95% intervalu spolehlivosti (CI) pro negativní prediktivní hodnotu neklesla pod 75% (očekávaná negativní prediktivní hodnota je 84% a její 95% CI je 77% až 91%). Odhad 100 osob je založen na předpokladu, že poměr responderů a nonresponderů je 2 ku 3.

2.3.1. Protokol onkologické léčby a onkologické sledování

Léčba byla podávána jako 3 cykly neadjuvantní chemoterapie v třítydenním intervalu, následně 3-4 týdny po ukončení třetího cyklu byla provedena operace. Po ní byly podány 3 cykly adjuvantní chemoterapie. Při operačním nálezu ypN1 s 2 a více postiženými uzlinami byla do léčebného schématu zařazena radioterapie (RT) z důvodu vysokého rizika recidivy onemocnění.

Léčebný protokol chemoterapie (podáván jako standardní léčba v režimu úhrady zdravotní pojišťovnou):

- Antiemetická profylaxe: setron den 1 (granisetron 3 mg i.v. nebo ondansetron 8 mg i.v. nebo palonosetron 0,25 mg i.v.), aprepitant 125 mg p.o. den 1 a 80 mg den 2 + 3, dexamethason 8 mg i.v. den 1 a 2x4 mg p.o. den 2 + 3;
- Epirubicin 50 mg/m² v bolusové infuzi, den 1;
- Cisplatina 60 mg/m² v obvyklé hyperhydrataci s forsírovanou diurézou, 3 hod infuze, den 1;
- 5-fluorouracil 200 mg/m²/den v trvalé kontinuální infuzi den 1-21, podání do venózního portu (dále ECF) nebo kapecitabin 1000 mg/m²/2xdenně, den 1-14, popřípadě 625mg/m² 2x denně den 1-21 per os (dále ECX).

U všech nemocných byla před zahájením chemoterapie vyšetřena funkce levé srdeční komory pomocí echokardiografie; epirubicin byl z léčebného režimu vynechán v případě ejekční frakce levé komory pod 50% a také v případech aktivních projevů ischemické choroby srdeční v 6 měsících před zahájením chemoterapie. Před podáním každého cyklu chemoterapie bylo provedeno vyšetření krevního obrazu s diferenciálním rozpočtem a stanovení sérových hodnot kreatininu, elektrolytů a jaterních testů. Úprava dávky byla provedena u cisplatiny v případě vzestupu kreatininu (50% dávky při clearance kreatininu 40-60 ml/min a vynechání cisplatiny při nižší hodnotě). Snížení dávky fluoropyrimidinů (5-fluorouracil nebo kapecitabin) o 20 – 30% bylo doporučeno v případě nehematologické toxicity (stomatitída, hand-foot syndrome, průjem) stupně 2 a více v předchozím cyklu. V případě známek myelosuprese v den 22 (neutropenie pod $1,5 \times 10^9/l$ nebo trombocytopenie pod $100 \times 10^9/l$) byl další cyklus odložen, dokud nedošlo k normalizaci v krevním obraze.

Pooperační chemoradioterapie byla doporučena u nemocných s dvěma a více metastaticky postiženými uzlinami v chirurgickém resektátu a byla zařazena sekvenčně po adjuvantní chemoterapie. Byla předepsána celková dávka 50 Gy v 25 frakcích, 5 frakcí týdně. Klinický cílový objem (CTV) zahrnoval zbytek žaludku, anastomózu s 3-4 cm kraniálního okraje a následující lymfatické oblasti: dolní paraezofageální, perigastrické a coeliakální. Ozařování bylo realizováno lineárním urychlovačem s doporučovanou energií 18 MeV, přednostně technologií s modulovanou intenzitou svazku (intensity-modulated

radiation therapy - IMRT), a s kontrolou zobrazením (image-guided radiation therapy - IGRT). Pokud byla uspokojivá distribuce dávky, byla použita též 3D konformální radioterapie (3DCRT). Konkomitantně byla předepsána chemoterapie fluoropyrimidiny, buď kontinuální infuze 5-fluorouracilu v dávce 200 mg/m² na den nebo kapecitabin orálně v dávce 625 mg/m² 2x denně, obojí v ozařovacích dnech (t. j. mimo víkendy).

Po ukončení pooperační léčby byli všichni pacienti sledováni v pravidelných intervalech, první dva roky každé tři měsíce, dále každých 6 měsíců, první kontrolní CT hrudníku břicha a gastroscopie byly provedeny po ukončení adjuvantní léčby a dále 1x ročně.

2.3.2. Metodika PET/CT vyšetření

Pojmy a zkratky používané v průběhu studie

PET1 označuje vstupní FDG-PET/CT vyšetření před zahájením neoadjuvantní chemoterapie.

PET2 označuje FDG-PET/CT vyšetření po 1. cyklu neoadjuvantní chemoterapie, v rozmezí 14-21 dní po zahájení léčby.

PET3 označuje FDG-PET/CT vyšetření po 3. cyklu neoadjuvantní chemoterapie, v rozmezí 4 až 5 týdnů po zahájení 3. cyklu .

Δ1 popisuje změnu parametrů po 1.cyklu chemoterapie, tedy mezi PET1 a PET2 vyšetřeními podle vzorce: $(A^{PET1} - A^{PET2}) / A^{PET1} \times 100$, kde A označuje měřenou hodnotu, index označuje vyšetření, ve kterém bylo měření provedeno.

Δ3 popisuje změnu parametrů po 3. cyklu chemoterapie, tedy mezi PET1 a PET3 vyšetřeními podle vzorce $(A^{PET1} - A^{PET3}) / A^{PET1} \times 100$.

Pojmy používané dle PERCIST 1.0

SUV (Standardized Uptake Value) je množství impulzů, naměřených v daném objemu tkáně, standardizovaný podle vzorce $[SUV = \Sigma \text{ impulzů měřených} / (\Sigma \text{ impulzů}$

aplikovaných /hmotnost)], hodnota Σ impulzů měřených je korigována na poločas rozpadu radioizotopu a dobu akumulace radiofarmaka.

Voxel je nejmenší objem, který je schopno software PET/CT přístroje při tvorbě obrazu odlišit od jiného objemu.

VOI (Volume of Interest) je vymezená oblast, ve které probíhá měření. Podle softwarové výbavy může být oblast 2D i 3D, její vymezení může být automatické, nebo manuální.

SUL je hodnota SUV korigovaná na „lean body mass“, tedy na hmotnost i výšku osoby.

SULmax je hodnota SUL naměřená v jediném voxelu.

SULpeak je hodnota SUL naměřená v 3D VOI o průměru 0,3cm, obkružující pixel s nejvyšší naměřenou hodnotou akumulace FDG (SULmax).

SULavg (average) je průměrná hodnota SUL ve stanoveném VOI.

MTV (Metabolic Volume) je objem tkáně v cm^3 , ve kterém byly zaregistrovány vyšší hodnoty SUL, než je metabolický práh.

Metabolický práh je hodnota SUL, nad kterou se akumulace radiofarmaka považuje za patologickou

TLG (Total Lesion Glycolysis) je násobek MTV x SULavg. Vyjadřuje průměrnou hodnotu akumulace radiofarmaka ve zvoleném objemu tkáně. Obě hodnoty jsou protichůdně ovlivněné výškou zvoleného metabolického prahu. Při jeho vzestupu hodnota MTV klesá a SULavg stoupá; výsledná hodnota je proto méně ovlivněna změnou metabolického prahu, než obě výchozí hodnoty nezávisle na sobě.

TL (Target Lesion) označuje primární tumor.

NTL (Non-Target Lesion) označuje všechna další ložiska FDG avidní neoplázie (spádové, nespádové lymfatické uzliny, vzdálené metastázy).

PERCIST 1.0. kritéria metabolické odpovědi

Metabolická odpověď tumoru byla hodnocena podle PERCIST 1.0 kritérií [Wahl R. et al., 2009].

CMR (Complete Metabolic Response) kompletní metabolická odpověď označuje pokles všech parametrů (SUL i TLG) pod hranici metabolického prahu, a to jak v TL, tak v NTL.

PMR (Partial Metabolic Response) parciální metabolická odpověď označuje pokles všech parametrů (SUL i TLG) $\geq 30\%$ v porovnání s BL vyšetřením. Pokud byl pokles nerovnoměrný, v TL odpovídal PMR a pokles v NTL odpovídal CMR, léčebná odpověď je hodnocena jako PMR.

PMD (Progresive Metabolic Disease) progresivní metabolická choroba označuje vzestup parametrů měřených v SUL $\geq 30\%$ a v TLG $\geq 70\%$ v TL i NTL. Pokud byla změna nerovnoměrná, v TL sice nebyla na úrovni PMD, ale v NTL byla na úrovni PMD (nebo se objevila nová metastáza), léčebná odpověď je hodnocena jako PMD.

SMD (Stable Metabolic Disease) stabilní metabolická choroba nesplňuje kritéria pro CMR, PMR ani PMD.

Příprava nemocného

Nemocný se dostavil k vyšetření nalačno, tedy nejméně 6 hodin nejedl, tekutiny bez mléka a cukru mohl přijímat dle potřeby. Po příchodu na oddělení PET centra Nemocnice na Homolce (NNH) proběhla standardní kontrola dokumentace a jednoznačná identifikace nemocného, dále byla ověřena jeho hmotnost a výška, následně mu byla změřena hladina krevního cukru. Za dobu studie nebyla u nikoho z vyšetřených naměřena vyšší hodnota glykémie než 10 mmol/l, nikdo ze zařazených nemocných proto nemusel být z tohoto důvodu ze studie vyřazen. Před každou aplikací radiofarmaka byl nemocný poučen o povaze vyšetření a podepsal kvalifikovaný souhlas, který byl založen do jeho osobní dokumentace na PET centru NNH. Poté mu byl zajištěn nitrožilní přístup kanylou. Radiofarmakum ^{18}F -fluorodeoxyglukóza (FDG) bylo v přístroji Lynax (VarioTec s.r.o.) adjustováno do 3ml stříkačky uzavřené jehlou 23 gauge v množství odpovídající aktuální

hmotnosti. Průměrné hodnoty radiofarmaka, připraveného k aplikaci pacientům shrnuje Tabulka 1. Radiofarmakum bylo aplikováno do nitrožilní kanyly přes trojcestný kohout s proplachem roztoku F1/1 v množství 20 ml. Reziduální FDG aktivita v instrumentáriu byla po aplikaci přeměřena tak, aby bylo možné určit množství FDG skutečně podaného do krevního oběhu (X) podle vzorce: $[X = \text{FDG}^{\text{připravené}} - \text{FDG}^{\text{zbytkové}}]$.

Tabulka 1. Průměrné množství FDG aplikované pacientovi při vyšetření (v MBq)

	PET1	PET2	PET3
Množství FDG (MBq)	319.11	319.02	318.11
Průměrná odchylka	44.90	44.90	44.24

Po aplikaci radiofarmaka bylo nemocnému podáno k postupnému pití 1000 ml ve vodě rozpustné, ale nevstřebatelné kontrastní látky k zobrazení střevního lumen na CT vyšetření; pro vyšetření s nitrožilní aplikací jodované kontrastní látky byl podán 2,5% roztok manitou (negativní kontrastní látka), pro nativní CT vyšetření byl podán 0,6% roztok jodové kontrastní látky (pozitivní kontrastní látka). Nemocný byl poučen o způsobu přípravy na CT vyšetření a byl odeslán zpět do čekárny. Byl vyzván, aby zde v klidu strávil dobu nezbytnou pro akumulaci radiofarmaka, ta podle metodiky PERCIST 1.0 nesmí být kratší než 50 minut ani delší než 90 minut, nesmí se lišit o více než ± 15 minut mezi PET1, PET2 a PET3 vyšetřeními. Průměrnou akumulační dobu pacientů znázorňuje Tabulka 2. Žádný z nemocných zařazených do studie nemusel být vyřazen pro nedodržení požadované doby akumulace radiofarmaka. Nemocný byl vyzván, aby v průběhu akumulace radiofarmaka zachoval co možná tělesný klid; příjem tekutin včetně černé kávy bez cukru a mléka nebyl omezen, přibližně 10 minut před začátkem PET/CT vyšetření byl požádán, aby vyprázdnil močový měchýř.

Tabulka 2. Průměrná akumulční doba (minuty)

	PET1	PET2	PET3
Akumulční čas (min)	74.8	74.6	74.4
Průměrná odchylka	8.4	8.1	8.6

PET/CT vyšetření

CT vyšetření: nemocný byl uložen v poloze na zádech, hlavou vpřed, ruce vzpažené nad hlavou na vyšetřovací stůl přístroje Siemens Biograph 40 TruePoint TrueV HD PET/CT (Siemens, Erlangen, SRN). Pro vyšetření bez podání jodové kontrastní látky nitrožilně (PET2 a PET3 vyšetření) byly použity následující parametry: napětí na rentgence 120 kV, proud na rentgence 63 mAs (efektivní), kolimace 24 x 1,2mm, vrstva 5mm. Pro vyšetření s podáním jodové kontrastní látky nitrožilně (PET1) byla hodnota proudu na rentgence zvýšena na 100 mAs (efektivní), ostatní parametry měněny nebyly. Vyšetření bylo provedeno v rozsahu do dolního okraje očníce pod třísla. Jodovaná kontrastní látka byla podána automatickým injektorem v množství 3g jódu/10 kg hmotnosti nemocného do maximální dávky 27g jódu na jedno vyšetření. Axiální řezy byly rekonstruovány za použití kernelu B19S a BF.

PET vyšetření: Akvizice 3 minuty / postel, Gaussova filtrace, kernel 5mm, velikost matice 168 x 168. Použitím rekonstrukčního algoritmu Siemens TrueX (PSF) byla registrovaná PET data rekonstruována v korigovaných a nekorigovaných obrazech s rekonstrukčním inkrementem 2mm, 3 iterace a 21 subsety.

Analýza PET/CT vyšetření

Na PET1 byl stanoven a zaznamenán iniciální staging cTNM. Pro tento účel byl analyzován vyšetřený trup v CT obraze v rekonstruovaných rovinách axiální, koronární a sagitální, a to v měkkotkáňovém okně (C40/W 350), v plicním okně (C -600/W 1200) a v kostním okně (C400/W1400), dále v PET korigovaných obrazech (invert gray scale) v axiální rovině a

v rotačním MIP obraze. Poté byly analyzovány fúzované obrazy korigovaných PET obrazů (hot body) s CT obrazy, a to ve všech rovinách zobrazení. Podle potřeby byla k analýze použita i fúze CT plicního okna s nekorigovanými PET obrazy (hot body).

Ke sledování změny metabolických parametrů v průběhu neadjuvantní chemoterapie byl nejprve stanoven metabolický práh podle akumulace FDG v pravém laloku jaterním v kruhovém VOI o průměru 3cm (přibližně 3000 voxelů) + 2 směrodatné odchylky (2SD), ta se mezi vyšetřeními musí pohybovat v rozmezí $\pm 0,3$ SUL, viz Tabulka 3. U všech nemocných byl požadavek stability metabolického prahu dodržen a nemusel být použit alternativní způsob výpočtu z krevního řečiště.

Tabulka 3. Průměrné hodnoty metabolického prahu dle hodnot naměřených v játrech (SUL)

	PET1	PET2	PET3
SUL v játrech + 2SD	2.37	2.32	2.3
Průměrná odchylka	0.27	0.25	0.25

Měření metabolických parametrů použitých pro posouzení léčebné odpovědi

Změna metabolických hodnot v průběhu léčby a po jejím ukončení byla prospektivně zjišťována metodikou PERCIST 1.0 na všech PET/CT vyšetřeních. Za hranici tumoru byla považována hranice, kde akumulace FDG překročila hranici metabolického prahu. Na tento práh byla nastavena v prohlížeči dolní hranice 3D VOI, který zaujímal celý tumor. Software pracovní stanice automaticky vymezilo hranici mezi tkání, ve které akumulace radiofarmaka překročila hodnotu metabolického prahu. Toto automatické měření poskytlo data potřebná pro stanovení TLG, SULavg, MTV, SULmax. Hodnota SULmax je zatížena šumem, protože je vypočtena z jediného voxelu. Proto byla dále zjišťována hodnota SULpeak; ta je nižší, ale data z více voxelů snižují podíl šumu a hodnota více odpovídá skutečnému rozložení impulsů v tkáni. Pro následnou statistickou korelační

analýzu s histopatologickou odpovědí byl dle doporučení PERCIST 1.0. použit metabolický parametr SULpeak (v dalším textu zkrácen na SUL) a metabolicko-anatomický parametr TLG. Úroveň kvality sběru dat v průběhu studie a problematika spojená s dodržáním standardizace vyšetření byla kriticky analyzována a publikována [Fencel P. et al., 2012].

2.3.3. Chirurgická technika

Všichni pacienti byli operováni na III. chirurgické klinice 1.LF UK a FN v Motole. Cílem operace bylo radikální odstranění tumoru se spádovými lymfatickými uzlinami (LU). V závislosti na lokalizaci tumoru jícnu a EGJ byly provedeny následovné operace:

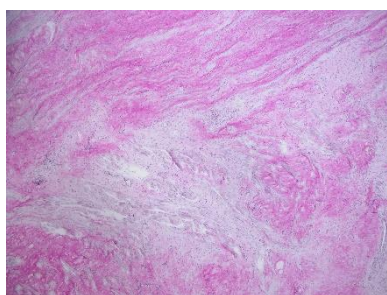
- 1) dvoudutinová transtorakální resekce jícnu a proximálního žaludku (TTE) z laparotomie a torakotomie s náhradou tubulizovaným žaludkem a s hrudní ezofago-gastroanastomozou;
- 2) totální gastrektomie (TGE) s resekci abdominálního jícnu nebo transtorakální (dvou dutinové) resekci distálního jícnu s břišní nebo hrudní ezofago-jejunoanastomozou Roux-Y;
- 3) proximální resekce žaludku a abdominálního jícnu (PGE) s břišní ezofago-gastroanastomozou. Všechny operace začínaly laparotomií s revizí břišní dutiny a vyloučením maligní diseminace. Standardní součástí operace bylo odstranění spádových lymfatických uzlin z oblasti hiátu, parakardiálních a perigastrických LU podél malé křivky žaludku, LU kolem a. gastrica sinistra, a. hepatica communis a proximálního úseku a. lienalis. V případě torakotomického přístupu byla provedena lymfadenektomie periezofageálních LU dolního mediastina a subkarinárních uzlin. TTE byla provedena u tumorů jícnu a EGJ Siewert typ I a II. TGE byla provedena u tumorů EGJ a proximálního žaludku Siewert typ III, případně u tumorů typu II, kdy tumor zasahoval více aborálně a neumožňoval provést tubulizaci žaludku. PGE byla provedena u menších tumorů Siewert typ II při zachování dostatečné proximální i distální radikality. U všech operací se intraoperačně vyšetřil proximální okraj resekátu k ověření nepřítomnosti maligních buněk v proximální resekční linii. V případě intraoperačního nálezu vzdálených metastáz nebo lokálně neresekabilního tumoru byl výkon ukončen jako explorativní. Podrobnější popis chirurgické techniky TTE viz. kapitola 3.3.2.

2.3.4. Metodika histopatologického vyšetření

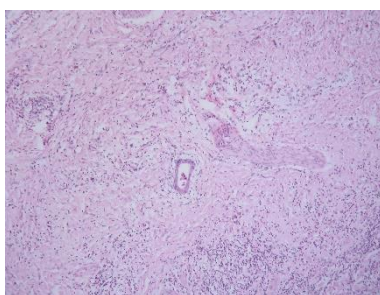
Resekáty byly fixovány in toto v 10% roztoku formolu a poté přikrojeny. Nádorové ložisko, či jizva, byly zpracovány v počtu 2 až 8 vzorků v závislosti na velikosti ložiska, vzorky byly po předchozím standardním zpracování zality do parafinových bloků. Byly hodnoceny parafinové histologické řezy o tloušťce 4 mikrometry, v přehledném barvení hematoxylinem-eosinem, s použitím mikroskopu Olympus BX50. Ve všech případech bylo v minimálně jednom vzorku doplněno speciální barvení mucikarmínem. Lymfatické uzliny byly zpracovány stejným postupem, a to jednotlivě v polosériových řezech, hodnoceny byly též uzliny nalezené náhodně v rámci ostatních histologických řezů. Staging tumorů ypTNM byl hodnocen podle 7. verze UICC. Mikroskopická tumorózní infiltrace okrajů resekátů (R-status) byl hodnocen podle doporučení British Royal College of Pathology, kde za R0 se považuje nepřítomnost nádorových buněk do 1mm od okraje resekátu. Hodnotil se proximální, distální i laterální okraj.

Pro hodnocení stupně histopatologické regrese primárního nádorového ložiska byla použita 5-stupňová škála TRG dle Mandardové [Mandard A. et al., 1994] (Obr. 5.).

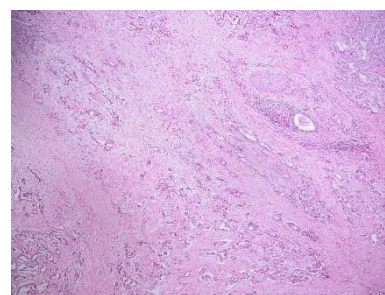
Za histopatologické respondery byli považováni pacienti s TRG 1-3 v primárním tumoru (méně než 50% vitálních nádorových buněk), za non-respondery byly považováni pacienti s TRG 4-5 (více jak 50% vitálních nádorových buněk).



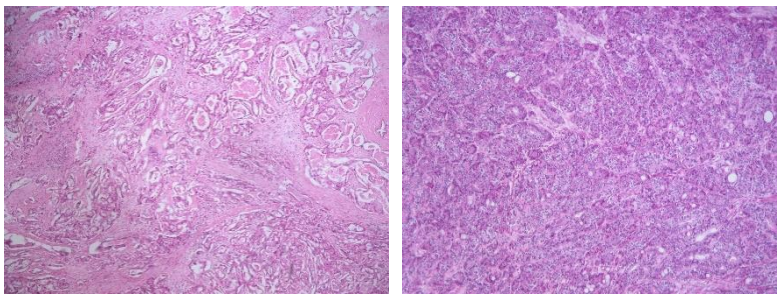
TRG 1



TRG 2



TRG 3



TRG 4

TRG 5

Obr. 5. Mikroskopický obraz jednotlivých kategorií histopatologické odpovědi TRG dle Mandardové.

2.3.5. Metodika statistické analýzy

Statistická analýza byla provedena v programu R verze 3.2.2. Spojité parametry byly popsány pomocí mediánu a interkvartilového rozpětí. Pro grafické znázornění spojitých parametrů byly použity krabicové grafy. Kategoriální parametry byly shrnuty jako počet v jednotlivých kategoriích a procenta z celkového počtu. Rozdíly v hodnotách parametrů mezi skupinami pacientů byly hodnoceny nepárovým Wilcoxonovým pořadovým testem pro spojité parametry a Fischerovým testem pro kategoriální parametry. Wilcoxonův pořadový test byl zvolen vzhledem k nenormalitě většiny spojitých parametrů. Všechny statistické testy byly oboustranné a byly hodnoceny na hladině významnosti $\alpha = 5\%$.

Metoda „receiver operating characteristics“ (ROC) křivek byla použita pro hodnocení diagnostické přesnosti PET/CT v predikci histopatologické odpovědi. Diagnostická přesnost byla zkoumána pro změnu parametru SULpeak a TLG po první chemoterapii ($\Delta 1$ -SULpeak a $\Delta 1$ -TLG) a po třetí chemoterapii ($\Delta 3$ -SULpeak a $\Delta 3$ -TLG). Změna parametrů konzumpce FDG po první a třetí chemoterapii byla vypočtena jako procentuální rozdíl vzhledem k výchozí hodnotě. Plocha pod křivkou (AUC) byla vypočítána pro určení parametrů s nejvyšší diagnostickou přesností. Pro tyto parametry byly dále počítány diagnostické hodnoty: sensitivita, specificita, PPV a NPV, pro různé prahové hodnoty (cut-off). Nejlepší cut-off byly určeny jako ty s nejvyšším součtem sensitivity a specificity při zachování NPV minimálně 75%. Dále byly počítány diagnostické hodnoty pro předem stanovené cut-off publikované jinými autory.

2.4. Výsledky

2.4.1. Klinické výsledky

Do studie bylo v období 1/2009 až 4/2015 zařazeno celkem 148 pacientů splňujících vstupní indikační kritéria. Ze studie bylo po PET1 vyřazeno 22 nemocných: 21 pacientů (14,2%) mělo na vstupním PET/CT nález vzdálených orgánových metastáz nebo generalizace do nespádových lymfatických uzlin, jeden pacient měl FDG non-avidní tumor jícnu. 126 pacientů pokračovalo v rámci studie s neoadjuvantní chemoterapií. Následně osm bylo kontraindikováno k operaci: 5 pacientů během neoadjuvantní chemoterapie progredovalo do klinicky neresekabilního stadia, 3 nemocní byli po neoadjuvantní chemoterapii funkčně neúnosní radikální resekce.

Celkem bylo operováno 118 nemocných, z toho 17 pacientů (14,4% operovaných) mělo pouze explorativní výkon pro operační nález vzdálených metastáz (10 pacientů) nebo lokálně neresekabilního tumoru (7 pacientů). Resekční výkon podstoupilo 101 pacientů (85,6% operovaných), přičemž R0 resekce byla provedená u 87 nemocných (73,7% operovaných).

TRG1 (kompletní patologickou odpověď primárního tumoru) nedosáhl žádný nemocný, TRG2 mělo 9 pacientů, TRG3 mělo 20 pacientů, TRG4 mělo 53 pacientů a TRG5 mělo 19 pacientů. Skupinu histopatologických responderů (TRG1-3) tvořilo tedy 29 pacientů (29% resekovaných), histopatologických non-responderů (TRG4-5) bylo celkem 72 (71% resekovaných). Demografická data pacientů, klinický a patologický staging a histopatologickou odpověď na chemoterapii zobrazuje Tabulka 4. Histopatologičtí responderi měli v resekčním preparátu statisticky významně vyšší zastoupení negativních lymfatických uzlin (ypN0) ve srovnání s non-respondery, což představuje příznivý faktor dlouhodobého přežívání. Pooperační UICC TNM stadium bylo rovněž statisticky významně příznivější u histopatologických responderů ve srovnání s non-respondery.

Tabulka 4. Demografické a klinicko-patologické charakteristiky studované populace.

	Všichni pacienti ve studii po PET1	Resekovaní nemocní (n = 101)		p
		Histopatologičtí respondeři	Histopatologičtí non-respondeři	
		(n = 126)	(n = 29)	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Věk, median				
(rozsah)	61 (27 – 75)	59 (27 – 72)	61 (35 - 74)	0.398
Mužské pohlaví	115 (91.3)	26 (89.7)	67 (93.1)	0.686
Lokalizace tumoru				
Siewert I	43 (34.1)	15 (51.7)	21 (30.9)	0.094
Siewert II	67 (53.2)	13 (44.8)	42 (58.3)	
Siewert III	16 (12.7)	1 (3.4)	9 (12.5)	
cTNM				
cT2	15 (11.9)	5 (17.2)	9 (12.5)	0.536
cT3-4	111 (88.1)	24 (82.8)	63 (87.5)	
cN0	36 (28.6)	11 (37.9)	18 (25.0)	0.228
cN+	90 (71.4)	18 (62.1)	54 (75.0)	
Grading				
G1-2	58 (46.0)	14 (48.3)	38 (52.8)	0.687
G3-4	52 (41.3)	13 (44.8)	32 (44.4)	
Gx	16 (12.7)	2 (6.9)	2 (2.8)	
R-Status				
R0	87 (69.0)	25 (86.2)	62 (86.1)	1
R1	14 (11.1)	4 (13.8)	10 (13.9)	
Explorace	17 (13.5)	-	-	
Žádná operace	8 (6.3)	-	-	
	Jenom resekovaní			
ypTNM	(n=101)			
ypT1-2	25 (24.8)	12 (41.4)	13 (18.1)	0.021
ypT3-4	76 (75.2)	17 (58.6)	59 (81.9)	
ypN0	39 (38.6)	16 (55.2)	23 (31.9)	0.042

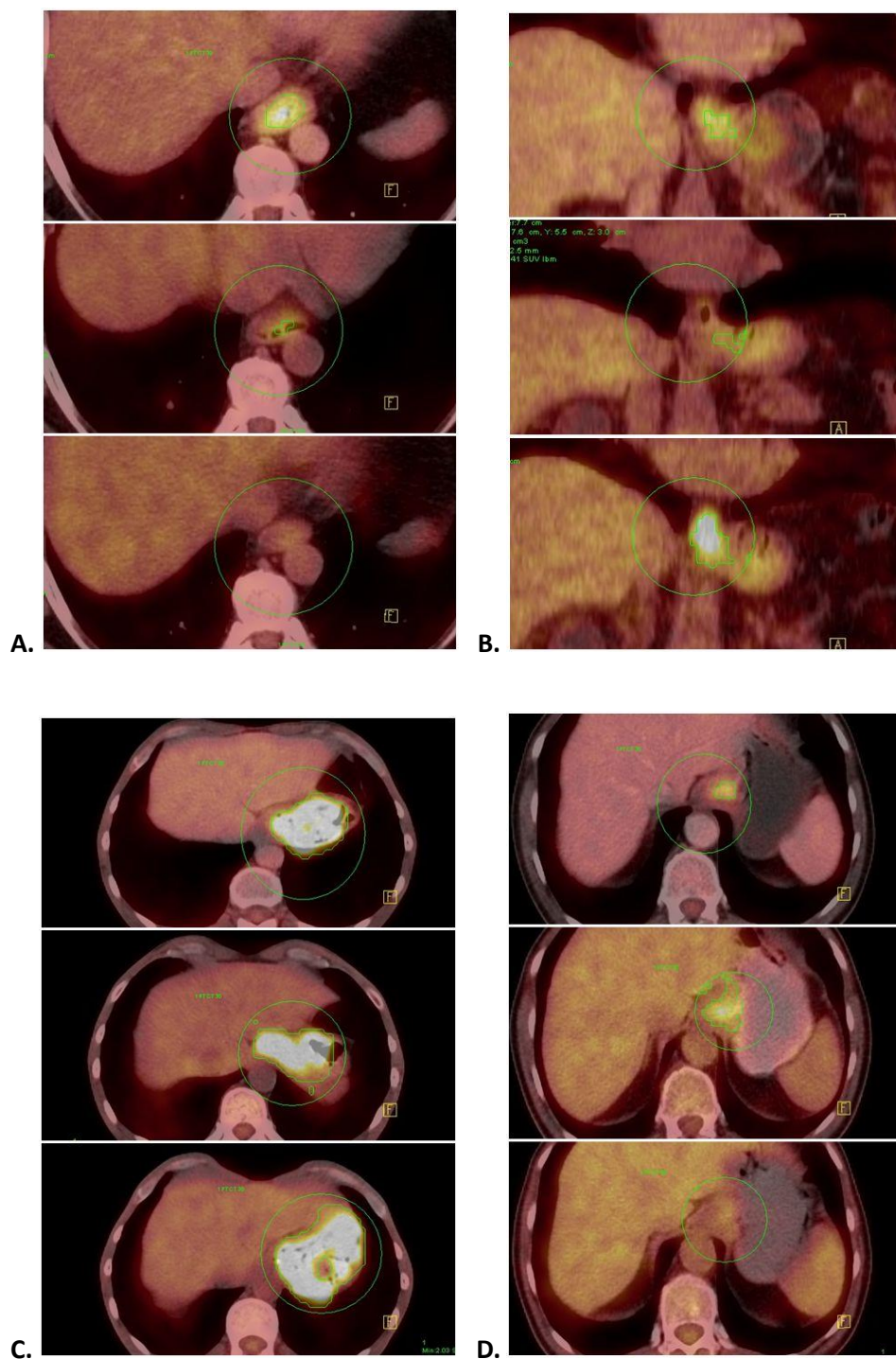
ypN1-3	62 (61.4)	13 (44.8)	49 (68.1)	
Lymfovaskulární invaze				
Ano	44 (43.6)	10 (34.5)	34 (47.2)	0.274
Ne	57 (56.4)	19 (65.5)	38 (52.8)	
Patologické stadium UICC				
I. A,B	16 (15.8)	7 (24.1)	9 (12.5)	0.011
II. A,B	30 (29.7)	13 (44.8)	17 (23.6)	
III. A,B,C	55 (54.5)	9 (31.0)	46 (63.9)	

p – statistická významnost při srovnání histopatologických responderů a non-responderů

2.4.2. Celkové metabolické výsledky

Dynamika metabolické odpovědi po prvním cyklu a po ukončení neoadjuvantní chemoterapie měla čtyři základní trendy:

- Pokles metabolické aktivity po 1. cyklu a další pokles po 3. cyklu CHT (Obr.6A).
- Pokles metabolické aktivity po 1. cyklu a následný nárůst po 3. cyklu CHT (Obr.6B).
- Nárůst metabolické aktivity po 1. cyklu a další nárůst po 3. cyklu CHT (Obr.6C).
- Nárůst metabolické aktivity po 1. cyklu a následný pokles po 3. cyklu (Obr.6D).



**Obr. 6. Trendy změny metabolické aktivity tumorů v průběhu chemoterapie, řazeno shora dolů:
A) BL-PMR-CMR, B) BL-PMR-PMD, C) BL-PMD-PMD, D) BL-PMD-CMR**

Ze skupiny 126 nemocných, kteří absolvovali neoadjuvantní chemoterapii v režimu prospektivní studie, dosáhlo v parametru SULmax v primárním tumoru kompletní metabolické odpovědi (CMR) celkem 12% pacientů, parciální metabolickou odpověď

(PMR) dosáhlo 54% pacientů, stabilní metabolickou chorobu (SMD) mělo 26% pacientů a progresivní metabolickou chorobu (PMD) mělo 8% nemocných. U pěti pacientů došlo k progresi v ložiscích mimo primární tumor (NTL), co zapříčinilo celkovou změnu metabolické odpovědi na PMD u třech nemocných, kteří měli v primárním tumoru regresi nebo stabilní nemoc (jeden s PMR v SULmax TL, dva s SMD v SULmax).

Naměřené hodnoty (median + interquartilní rozsah [IQR]) jednotlivých metabolických parametrů a jejich změnu v průběhu neoadjuvantní chemoterapie zobrazuje Tabulka 5. Tabulka 6 znázorňuje vstupní metabolické parametry a jejich změnu v průběhu chemoterapie u jednotlivých kategorií histopatologické odpovědi.

Tabulka 5. Hodnoty metabolických parametrů dle PERCIST 1.0. u resekovaných pacientů (n=90) při vstupním vyšetření (PET1), po 1. cyklu CHT (PET2) a po 3. cyklu CHT (PET3).

	PET1 (n=126)	PET2 (n=107)	PET3 (n=115)	$\Delta 1$ (n=107)	$\Delta 3$ (n=115)
Veličina	median [IQR]	median [IQR]	median [IQR]	% median [IQR]	% median [IQR]
SULpeak	7.57 [5.12,11.44]	5 [3.68,6.42]	3.62 [2.86,6.7]	-33.74 [-50.28,-11.74]	-38.25 [-60.1,-21.97]
SULmax	8.29 [5.57,13.11]	5.45 [4.04,7.31]	3.88 [2.95,7.42]	-33.9 [-48,-11.63]	-40.8 [-60.25,-23.87]
TLG	122.35 [41.46,323.3]	45.63 [18.65,110.16]	20.76 [2.34,86.5]	-59.02 [-85.52,-34.06]	-81.4 [-98.41,-46.46]
SULavg	3.86 [3.36,5.19]	3.19 [2.79,3.71]	2.88 [2.56,3.67]	-18.14 [-30.2,-5.09]	-20.18 [-37.67,-9.18]
Length	58 [45,73.5]	44.5 [31.5,55.25]	36 [15.5,51]	-19.99 [-42.4,-5.31]	-36.76 [-65.06,-14.29]
MTV	31.43 [14.38,60.41]	15.26 [6.68,28.5]	6.92 [1.1,20.58]	-49.59 [-72.23,-26.43]	-73.8 [-96.67,-32.22]

$\Delta 1$ = relativní změna metabolické aktivity po 1. cyklu CHT ve srovnání s vstupním vyšetřením, $\Delta 3$ = relativní změna metabolické aktivity po 3. cyklu CHT ve srovnání s vstupním vyšetřením, IQR – interquartilní rozsah

2.4.3. Korelace časné metabolické odpovědi s histopatologickou odpovědí

PET2 bylo provedeno podle plánovaného protokolu u 107 ze 126 studovaných pacientů. Z logistických důvodů nebo kvůli zhoršenému stavu během chemoterapie neabsolvovalo PET2 8 pacientů. Dalších 11 pacientů mělo PET2 omylem provedené již v průběhu

druhého cyklu chemoterapie, byli tudíž z analýzy vyloučeni. Celkově bylo PET2 podle protokolu provedeno u 90 resekovaných pacientů v rozmezí 12 až 22 dní (medián 16 dní) po zahájení chemoterapie, ale vždy před druhým cyklem. 47 pacientů (skupina A) absolvovalo PET2 12. až 16. den prvního cyklu, s mediánem 14 dní (IQR, 14 až 15 dní) po zahájení chemoterapie. 40 pacientů (skupina B) podstoupilo v průběhu prvního cyklu PET2 později, s mediánem 20 dní (IQR, 18 až 20 dnů) po zahájení chemoterapie. Obě skupiny se nelišily v základní metabolické nádorové aktivitě na PET1, ani v relativní změně na PET2 (Tabulka 6).

Tabulka 6. Parametry vstupní metabolické aktivity a časné metabolické odpovědi ve skupině A versus B.

	Skupina A (n = 47)*	Skupina B (n = 43)**	
	medián [IQR]	medián [IQR]	p
SULpeak-PET1	7.2 [5.1, 10.8]	8.0 [5.1, 11.5]	0.677
TLG-PET1	153.4 [54.0, 241.8]	112.9 [40.5, 364.5]	0.987
Δ1-SULpeak (%)	28 [12, 44]	38 [19, 53]	0.142
Δ1-TLG (%)	59 [35, 85]	60 [38, 89]	0.574

* PET2 provedeno ≤ 16 dní po začátku chemoterapie, medián 14 (IQR, 14 – 15 dní)

** PET2 provedeno >16 dní po začátku chemoterapie, medián 20 (IQR, 18 – 20 dní)

IQR – interquartilní rozsah

Metabolická aktivita nádoru ve skupině všech resekovaných pacientů se po prvním cyklu chemoterapie významně snížila z mediánu SULpeak-PET1 7,6 (IQR, 5,1 až 11,2) na medián SULpeak-PET2 4,8 (IQR, 3,5 až 6,3), $p < 0,001$ a z mediánu TLG-PET1 122,4 (IQR, 42,7 až 310,0) na medián TLG-PET2 43,8 (IQR, 18,6 až 105,9), $p < 0,001$.

Ve skupině všech resekovaných pacientů ($n = 90$) nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v mediánu Δ1-SULpeak a mediánu Δ1-TLG mezi histopatologickými respondery a

non-responderů (Tabulka 7, Obr.7A,B.). Podobně nebyla nalezena žádná souvislost mezi poklesem metabolické aktivity nádoru a histopatologickou odpovědí ve skupině B (Tabulka 7, Obr.7E,F). Ve skupině A však relativní pokles TLG, nikoli však SULpeak, staticky významně koreloval s histopatologickou odpovědí (Tabulka 7, Obr.7C,D). Medián $\Delta 1$ -TLG ve skupině A byl významně vyšší u histopatologických responderů ve srovnání s non-responderů ($p = 0,009$).

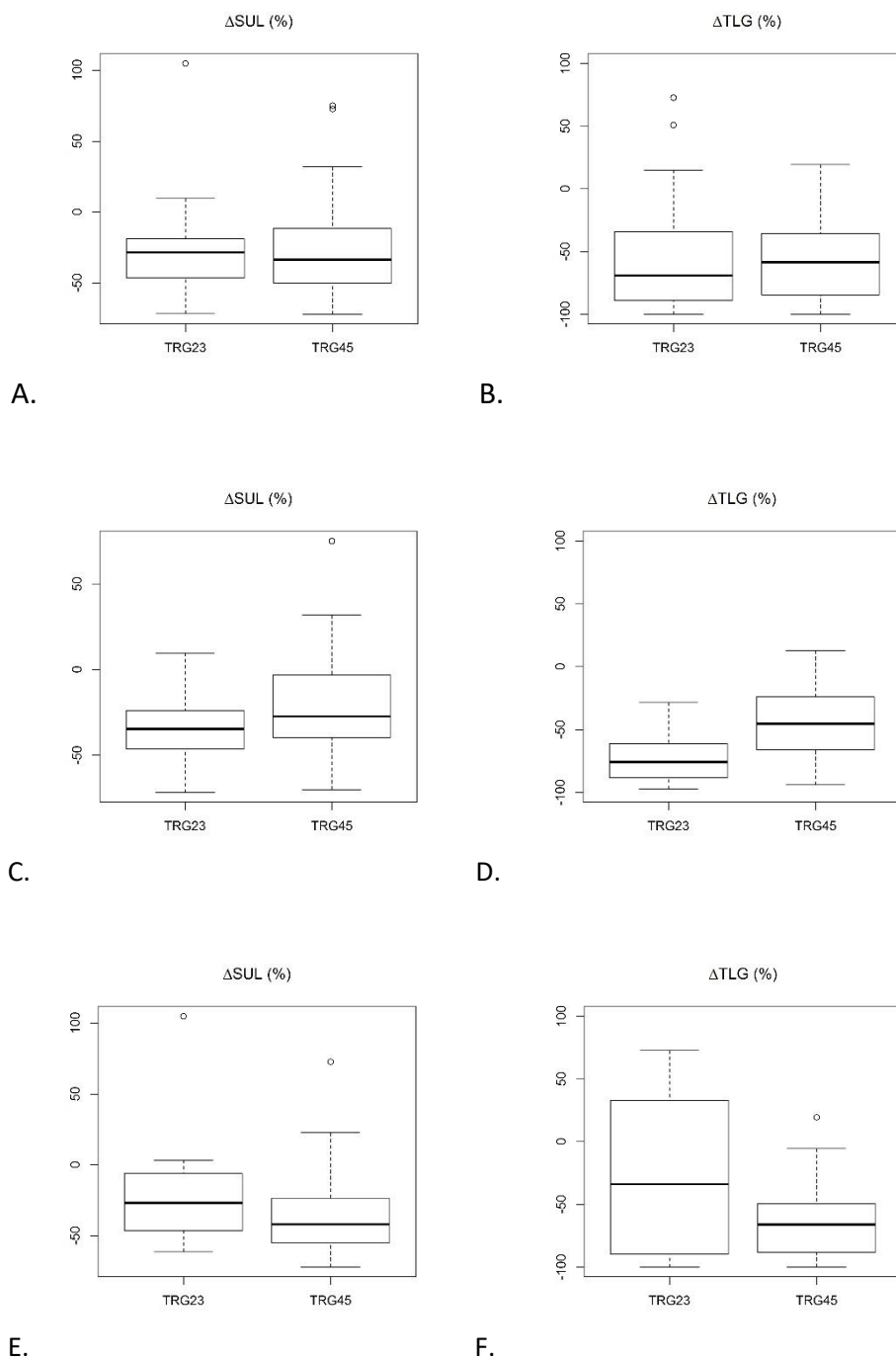
Tabulka 7. Relativní změna metabolické aktivity tumoru po 1. cyklu chemoterapie (PET2) u histopatologických responderů versus nonresponderů.

	Histopatologičtí		p	AUC (95% CI)
	Respondeři	Non-respondeři		
	medián [IQR]	medián [IQR]		
Všichni (n = 90)	n = 27	n = 63		
$\Delta 1$ -SULpeak (%)	28 [19 - 46]	34 [12 - 50]	0.951	0.50 (0.38 - 0.63)
$\Delta 1$ -TLG (%)	69 [34 - 89]	58 [36 - 84]	0.389	0.56 (0.42 - 0.70)
Skupina A (n = 47)*	n = 16	n = 31		
$\Delta 1$ -SULpeak (%)	35 [25 - 45]	27 [3 - 40]	0.182	0.62 (0.46 - 0.79)
$\Delta 1$ -TLG (%)	76 [64 - 88]	45 [26 - 65]	0.009	0.74 (0.59 - 0.89)
Skupina B (n = 43)**	n = 11	n = 32		
$\Delta 1$ -SULpeak (%)	27 [6 - 47]	42 [25 - 54]	0.237	0.62 (0.42 - 0.82)
$\Delta 1$ -TLG (%)	34 [33 - 90]	66 [50 - 88]	0,260	0.62 (0.37 - 0.87)

* PET2 provedeno ≤ 16 dní po začátku chemoterapie, medián 14 (IQR, 14 – 15 dní)

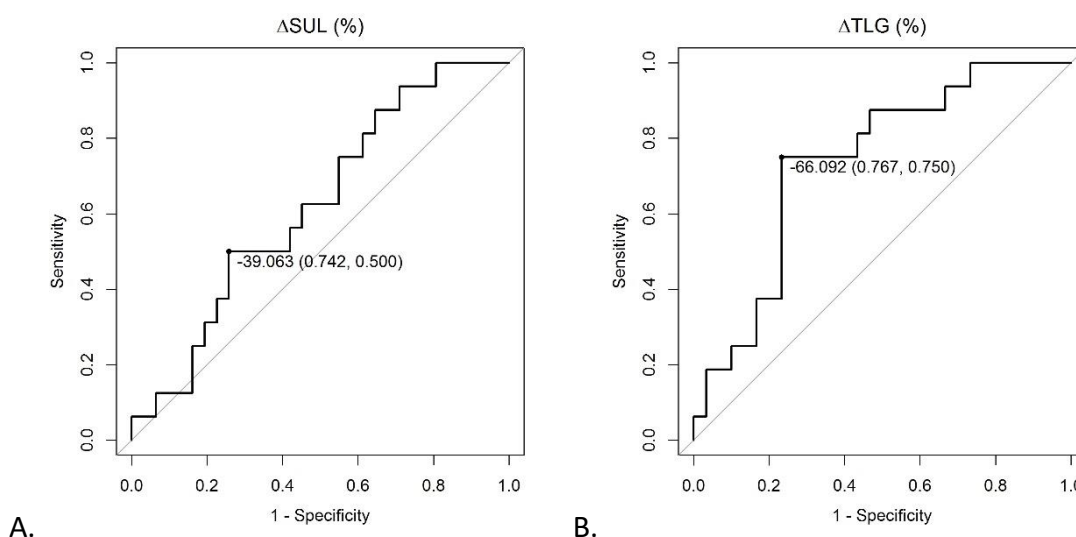
** PET2 provedeno >16 dní po začátku chemoterapie, medián 20 (IQR, 18 – 20 dní)

IQR – interquartilní rozsah, AUC – area under receiver operating characteristic curve



Obr. 7. Krabicové grafy znázorňující pokles metabolické aktivity tumoru v parametru $\Delta 1\text{-SULpeak}$ (median, IQR, odlehlé hodnoty) a $\Delta 1\text{-TLG}$ (median, IQR, odlehlé hodnoty) u všech resekovaných (A,B), ve skupině A (C,D) a ve skupině B (E,F).

ROC křivky s použitím $\Delta 1$ -SULpeak a $\Delta 1$ -TLG pro predikci histopatologické odpovědi ve skupině A jsou zobrazeny na Obr. 8. Diagnostické parametry předpovědi histopatologické odpovědi při různých prahových hodnotách (cut-off) $\Delta 1$ -SULpeak a $\Delta 1$ -TLG ve skupině A jsou vedeny v tabulce 8 a tabulce 9.



Obr. 8. Receiver operating characteristics (ROC) křivka pro časnou predikci histopatologické odpovědi pomocí parametru A. $\Delta 1$ -SULpeak (A) a B. $\Delta 1$ -TLG, ve skupině A (resekovaní pacienti s PET2 provedené ≤ 16 dnů po začátku chemoterapie, medián 14 dnů). Optimální cut-off $\Delta 1$ -SULpeak = 39%, AUC = 0,62 (95% CI = 0,46 - 0,79). Optimální cut-off $\Delta 1$ -TLG = 66%, AUC = 0,74 (95% CI = 0,59 - 0,89).

Při optimálním cut-off $\Delta 1$ TLG $\geq 66\%$ bylo ve skupině A 19 pacientů s významnou metabolickou odpovědí a 27 pacientů s nedostatečnou metabolickou odpovědí (míra metabolické odpovědi 41%). Pomocí tohoto rozhraní PET2 správně předpovídalo nedostatečnou histopatologickou odpověď u 23 pacientů z celkového počtu 30 skutečných histopatologických non-responderů ze skupiny A (specifita 77%), ale nesprávně klasifikoval 4 pacienty jako non-respondery na chemoterapii, kteří ve skutečnosti patřili ke skupině 16 histopatologických responderů (senzitivita 75%).

Tabulka 8. Diagnostické parametry časné predikce histopatologické odpovědi pomocí parametru $\Delta 1$ -SULpeak ve skupině A (n = 47).

Diagnostický parameter	$\Delta 1$ -SULpeak cut-off		
	30%*	35%**	39%***
Senzitivita % [95% CI] (n/N)	50 [25, 75] (8/16)	50 [25, 75] (8/16)	50 [25, 75] (8/16)
Specifická % [95% CI] (n/N)	58 [39, 76] (18/31)	71 [52, 86] (22/31)	74 [55, 88] (23/31)
PPV % [95% CI] (n/N)	38 [18, 62] (8/21)	47 [23, 72] (8/17)	50 [25, 75] (8/16)
NPV % [95% CI] (n/N)	69 [48, 86] (18/26)	73 [54, 88] (22/30)	74 [55, 88] (23/31)
Accuracy % [95% CI] (n/N)	55 [40, 70] (26/47)	64 [49, 77] (30/47)	66 [51, 79] (31/47)

PPV – pozitivní prediktivní hodnota, NPV – negativní prediktivní hodnota, CI – confidence interval

* cut-off navrhaný dle PERCIST1.0, ** cut-off použitý v MUNICON studiích, *** optimální cut-off z naší ROC analýzy

Tabulka 9. Diagnostické parametry časné predikce histopatologické odpovědi pomocí parametru $\Delta 1$ -TLG ve skupině A (n = 46)*.

Diagnostický parameter	$\Delta 1$ -TLG cut-off	
	45%**	66%***
Senzitivita % [95% CI] (n/N)	88 [62, 98] (14/16)	75 [48, 93] (12/16)
Specifická % [95% CI] (n/N)	50 [31, 69] (15/30)	77 [58, 90] (23/30)
PPV % [95% CI] (n/N)	48 [29, 68] (14/29)	63 [38, 84] (12/19)
NPV % [95% CI] (n/N)	88 [64, 99] (15/17)	85 [66, 96] (23/27)
Accuracy % [95% CI] (n/N)	63 [48, 77] (29/46)	76 [61, 87] (35/46)

PPV – pozitivní prediktivní hodnota, NPV – negativní prediktivní hodnota, CI – confidence interval

* n = 46 místo 47, protože jeden pacient byl z analýzy vyloučen kvůli nadměrně nízké výchozí hodnotě TLG-PET1

** cut-off navrhaný dle PERCIST1.0, *** optimální cut-off z naší ROC analýzy

Oddálení PET2 vyšetření na přibližně 3 týdny (17 až 22 dnů) po zahájení chemoterapie (skupina B) způsobilo paradoxní situaci, kdy histopatologičtí respondeři měli tendenci mít nižší $\Delta 1\text{SULpeak}$ a $\Delta 1\text{TLG}$ než non-respondeři, ačkoli oba výsledky byly statisticky nevýznamné (Tabulka 7).

Při použití stejné metodiky nebyly zjištěny významné rozdíly v $\Delta 1\text{-SULpeak}$ a $\Delta 1\text{-TLG}$ ve skupině všech resekovaných pacientů ($p = 0,237$ a $p = 0,298$), respektive ve skupině A ($p = 0,054$ a $p = 0,151$) při srovnání pacientů s TRG2 ($n = 9$) versus TRG 3-5 ($n = 81$).

Mezi skupinou všech operovaných pacientů s PET2 ($n = 102$, 90 resekovaných pacientů + 12 pacientů jenom s explorací), stejně jako u skupiny operovaných s PET do 16. dne po zahájení chemoterapie ($n = 54$, 47 resekovaných pacientů + 7 pacientů jen s explorací) nebyla nalezena žádná korelace mezi $\Delta 1\text{-SULpeak}$ ani $\Delta 1\text{-TLG}$ a R0 resekalibilitou (R0 versus R1 + explorace) (Tabulka 10).

Tabulka 10. Korelace časné metabolické odpovědi a R0 resekalibility u všech operovaných pacientů s PET2 ($n = 102$).

	R0	R1 + explorace	
	medián [IQR]	medián [IQR]	p
Všichni operovaní s PET2 ($n=102$)	$n=77$	$n=25$	
$\Delta 1\text{-SULpeak}$ (%)	34 [16 - 49]	28 [4 - 46]	0.276
$\Delta 1\text{-TLG}$ (%)	60 [40 - 88]	50 [34 - 79]	0.128
Operovaní s PET2 do 16. dne ($n=54$)	$n = 44$	$n = 10$	
$\Delta 1\text{-SULpeak}$ (%)	28 [13 - 44]	32 [15 - 46]	0.920
$\Delta 1\text{-TLG}$ (%)	59 [34 - 85]	53 [45 - 73]	0.794

IQR – interquartilní rozsah

2.4.4. Korelace pozdní metabolické odpovědi s histopatologickou odpovědí

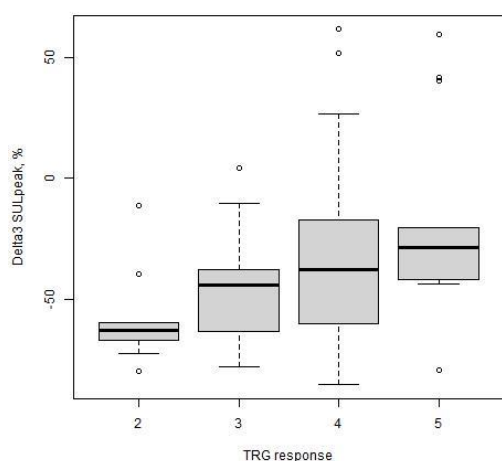
PET3 bylo provedeno u 100 resekovaných pacientů v mediánu 76 dnů (IQR 73,5 - 83 dnů) po zahájení 3. cyklu chemoterapie. Histopatologičtí responderi měli významně vyšší pokles metabolické aktivity nádoru jak v parametru $\Delta 3\text{-SULpeak}$, tak v parametru $\Delta 3\text{-TLG}$ ve srovnání s pacienty bez histopatologické odpovědi (Tabulka 11, Obr. 9.). Křivky ROC analyzující parametr $\Delta 3\text{-SULpeak}$ a $\Delta 3\text{-TLG}$ v predikci histopatologické odpovědi jsou znázorněny na Ob.10. Diagnostické parametry predikce histopatologické odpovědi při různých cut-off hodnotách $\Delta 3\text{-SULpeak}$ a $\Delta 3\text{-TLG}$ jsou uvedeny v tabulce 12 a 13.

Parametr $\Delta 3\text{-SULpeak}$ dosáhl nejvyšší kombinovanou senzitivitu a specifitu předpovědi histopatologické odpovědi při prahové hodnotě 38%. Na základě poklesu metabolické aktivity $\text{SULpeak} \geq 38\%$ PET3 správně identifikovalo 41 ze 71 histopatologických non-responderů (specifita 58%), přičemž 7 pacientů nesprávně klasifikovalo jako nonresponдеры, ale ve skutečnosti patřili mezi 29 histopatologických responderů (senzitivita 76%). Pro parametr $\Delta 3\text{-TLG}$ byl nalezen optimální cut-off $\geq 96\%$, kdy byla senzitivita a specifita predikce histopatologické odpovědi 59% a 79%, respektive.

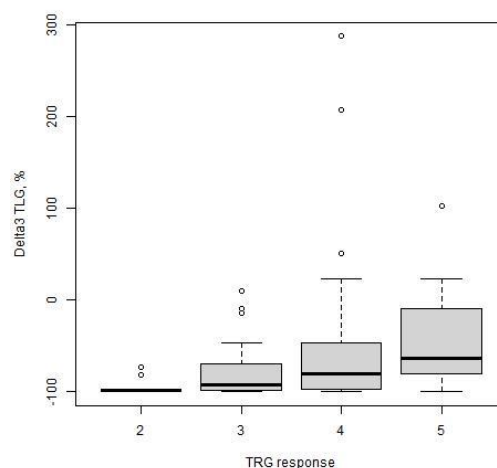
Tabulka 11. Relativní změna metabolické aktivity tumoru po ukončení neoadjuvantní chemoterapie (PET3) u histopatologických responderů versus nonresponderů.

	Histopatologičtí		p	AUC
	Responderi medián [IQR]	Non-responderi medián [IQR]		
	n = 29	n = 71		
$\Delta 3\text{-SULpeak}$ (%)	48 [38 - 65]	33 [17 - 52]	0.008	0.67
$\Delta 3\text{-TLG}$ (%)	98 [81 - 100]	74 [39 - 94]	0.003	0.69

IQR – interquartilní rozsah, AUC – area under receiver operating characteristics curve

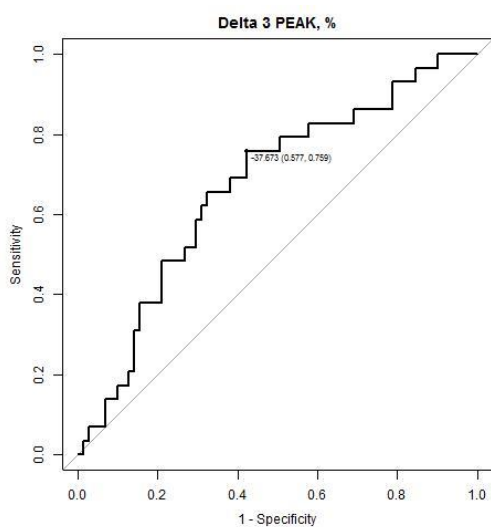


A.

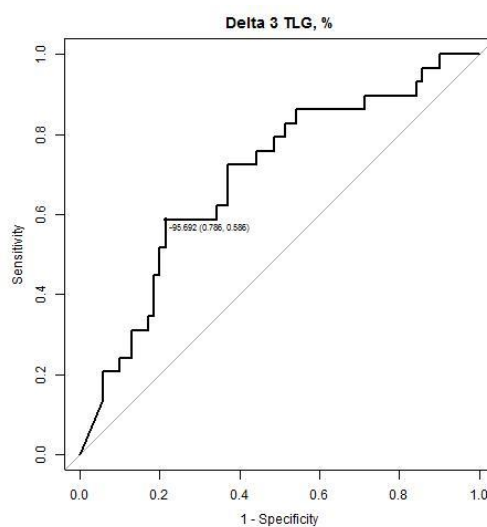


B.

Obr. 9. Krabicové grafy znázorňující pokles metabolické aktivity tumoru u jednotlivých stupňů histopatologické odpovědi TRG2-5 v parametru A. $\Delta 3$ -SULpeak (median, IQR, odlehlé hodnoty) a B. $\Delta 3$ -TLG (median, IQR, odlehlé hodnoty).



A.



B.

Obr. 10. Receiver operating characteristics (ROC) křivka pro predikci histopatologické odpovědi po ukončení neoadjuvantní chemoterapie pomocí parametru A. $\Delta 3$ -SULpeak (A) a B. $\Delta 3$ -TLG. Optimální cut-off $\Delta 3$ -SULpeak = 38%, AUC 0,67; optimální cut-off $\Delta 3$ -TLG = 96%, AUC = 0,69.

Tabulka 12. Diagnostické parametry predikce histopatologické odpovědi po ukončení neoadjuvantní chemoterapie pomocí parametru $\Delta 3$ -SULpeak.

$\Delta 3$ -SULpeak cutoff		
Diagnostický parameter	30%*	38%**
Senzitivita % [95% CI] (n/N)	79 [60, 92] (23/29)	76 [57, 90] (22/29)
Specifická % [95% CI] (n/N)	47 [35, 59] (33/71)	58 [45, 69] (41/71)
PPV % [95% CI] (n/N)	38 [26, 51] (23/61)	42 [29, 57] (22/52)
NPV % [95% CI] (n/N)	85 [70, 94] (33/39)	85 [72, 94] (41/48)
Accuracy % [95% CI] (n/N)	56 [46, 66] (56/100)	63 [53, 72] (63/100)

PPV – pozitivní prediktivní hodnota, NPV – negativní prediktivní hodnota, CI – confidence interval

* cut-off navrhovaný dle PERCIST1.0, **optimální cut-off z naší ROC analýzy

Tabulka 13. Diagnostické parametry predikce histopatologické odpovědi po ukončení neoadjuvantní chemoterapie pomocí parametru $\Delta 3$ -TLG.

$\Delta 3$ -TLG cutoff		
Diagnostický parameter	45%*	96%**
Senzitivita % [95% CI] (n/N)	90 [73, 98] (26/29)	59 [39, 77] (17/29)
Specifická % [95% CI] (n/N)	27 [17, 39] (19/70)	79 [67, 88] (55/70)
PPV % [95% CI] (n/N)	34 [23, 45] (26/77)	53 [35, 71] (17/32)
NPV % [95% CI] (n/N)	86 [65, 97] (19/22)	82 [71, 90] (55/67)
Accuracy % [95% CI] (n/N)	46 [35, 56] (45/99)	73 [63, 81] (72/99)

PPV – pozitivní prediktivní hodnota, NPV – negativní prediktivní hodnota, CI – confidence interval

* cut-off navrhovaný dle PERCIST1.0, **optimální cut-off z naší ROC analýzy

2.4.5. Diagnostická přesnost PERCIST 1.0 kritérií metabolické odpovědi v predikci histopatologické odpovědi po neoadjuvantní chemoterapii

Diagnostické parametry predikce histopatologické odpovědi pomocí PERCIST 1.0. kritérií parciální metabolické odpovědi (PMR) v parametru SULpeak po 3. cyklu chemoterapie znázorňuje tabulka 12 s prahovou hodnotou (cut-off) 30%. Stanovený cut-off pro PMR vykazuje mírně horší diagnostickou přesnost než námi nalezen cut-off -38%, který má při přibližně stejné senzitivitě mírně vyšší specifitu (Tabulka 12).

Pro parametr TLG doporučuje PERCIST1.0 cut-off 45% jako kritérium PMR. Diagnostické parametry predikce histopatologické odpovědi po 3. cyklu chemoterapie pro tento metabolický parametr zobrazuje tabulka 13. Námi nalezený cut-off 96% má sice nižší senzitivitu, ale kompenzuje to vyšší specifitou a vyšší PPV. V součtu senzitivity a specifity dosahuje cut-off 96% (součet = 138) vyšší hodnotu než cut-off 45% (součet 118) odpovídající PMR dle PERCIST 1.0.

Predikce histopatologické odpovědi na základě nálezu CMR, tedy kompletního vymizení metabolické aktivity nádoru na PET/CT po neoadjuvantní chemoterapii, má senzitivitu 25% (7/28), specifitu 91% (62/68), PPV 54% (7/13), NPV 75% (62/83). Falešná pozitivita testu je nízká, pouze necelých 9% histopatologických non-responderů má CMR, nicméně tři čtvrtiny histopatologických responderů nebudou testem zjištěni (budou falešně negativní). Klinická využitelnost testu je tedy slabá.

2.5. Diskuze

Predikovat odpověď na neoadjuvantní léčbu s cílem individualizovat terapeutický postup je v současné onkologii náročný úkol. Bylo publikováno několik studií z různých institucí, ve kterých byla změna metabolické aktivity nádoru měřena pomocí opakovaného FDG-PET nebo PET/CT použita k časné predikci histopatologické odpovědi na neoadjuvantní chemoradioterapii v prvních několika týdnech léčby karcinomu jícnu nebo EGJ [Westerterp M. et al., 2006; Wieder H. et al., 2004; Gillham C. et al., 2006; Malik V. et al., 2010; van Heijl M. et al., 2011]. Tyto studie však měly nekonzistentní výsledky a interpretace. Metabolický účinek akutní postradiační ezofagitidy, interferující s

metabolickou odpovědí tumoru, je považován za jeden z důvodů protichůdných výsledků těchto studií [van Heijl M. et al., 2011]. Dalším faktorem přispívajícím k heterogenitě publikovaných výsledků mohla být nedostatečná standardizace metabolického zobrazování a hodnocení odpovědi v minulých studiích.

V naší prospektivní studii jsme hodnotili časnou metabolickou odpověď na neoadjuvantní chemoterapii bez radioterapie za standardizovaných podmínek metabolického zobrazování, jak navrhuje PERCIST 1.0 [Wahl R. et al., 2009]. Podle našich znalostí je to jediná práce, kromě prací publikovaných mnichovskou autorskou skupinou, která zkoumá prediktivní hodnotu časného PET/CT během neoadjuvantní chemoterapie u adenokarcinomu jícnu a EGJ. Metabolická odpověď charakterizovaná >35% poklesem SUV na PET provedeném 14 dní po začátku chemoterapie, stanovená mnichovskou skupinou, dosud nebyla ověřena a validována jinými nezávislými pracovními skupinami [Weber W. et al., 2001; Ott K. et al., 2006].

V naší práci jsme, na rozdíl od mnichovské skupiny, použili PERCIST 1.0 kritéria hodnocení metabolické odpovědi, protože definují standardizaci, která umožňuje porovnání dat mezi jednotlivými studiemi [Wahl R. et al., 2009]. Akumulace FDG byla měřena parametrem SULpeak místo SUVmax, aby se snížil šum ve výpočtu „standardized uptake value“ způsobený odlišným obsahem tělesného tuku a poměrně vysokým objemem šumu v jedno-pixelových datech. Parametr TLG je objemový metabolický parametr vypočtený z metabolického objemu nádoru a průměrné metabolické aktivity v tomto stanoveném objemu nádoru. Obě hodnoty jsou závislé na SULmean v játrech, který může kolísat, ale stejným způsobem jako měření v nádorové hmotě. To je výhoda oproti použití pevného měření prahu metabolického objemu nádoru, kdy může vlivem nepředvídatelných okolností dojít k nepatřičnému zkreslení změny metabolického objemu tumoru při následných vyšetřeních [Roedl J. et al., 2008]. V naší práci však byla minimální variace jaterního SULmean mezi PET1 a PET2, takže výsledky v tomto ohledu nebyly zkreslené.

Na rozdíl od prací mnichovské skupiny, kde byla histopatologická odpověď omezena na přítomnost <10% vitálních nádorových buněk v resekčním preparátu, v naší studii jsme akceptovali prahovou hodnotu <50% vitálních nádorových buněk pro histopatologickou odpověď. Tento přístup je v souladu s recentně publikovanými studiemi, ve kterých byla

nalezena lepší reproducibilita i prognostická hodnota při této histopatologické diskriminaci responderů a non-responderů [Donohoe C. et al., 2013; Karamitopoulou E. et al., 2014].

V naší studii jsme neprokázali korelaci mezi časnou metabolickou odpovědí ($\Delta 1$ -SULpeak nebo $\Delta 1$ -TLG) a histopatologickou odpovědí ve skupině všech resekovaných pacientů ($n = 90$). Časový interval provedení PET2 byl však relativně široký (12 až 22 dní). Během studie jsme nekladli zvláštní důraz na načasování PET2 přesně na 14. den prvního cyklu chemoterapie, ale uspokojili jsme se s časovým oknem 2-3 týdny po začátku léčby. Odráží to situaci v klinické praxi, kdy je někdy obtížné zajistit přesné načasování PET/CT, či už z logistických příčin, nebo pro aktuální zhoršení stavu pacienta. Je zajímavé, že obdobně široký rozptyl v načasování PET2 byl pozorován také v poslední mnichovské studii MUNICON II (rozmezí 11 až 19 dnů) [zum Büschenfelde Ch. et al., 2011]. Pro lepší srovnatelnost s původními studiemi mnichovské skupiny jsme provedli post hoc explorativní analýzu pacientů s PET2 provedeným do 16 dní (medián 14 dnů) po zahájení chemoterapie. I v této podskupině pacientů (skupina A) jsme neprokázali korelaci mezi histopatologickou odpovědí a metabolickou odpovědí měřenou pomocí SULpeak. Avšak, relativní změna v objemovém metabolickém parametru TLG významně korelovala s histopatologickou odpovědí. Superiorita volumetrických metabolických parametrů vůči SUV v predikci odpovědi na léčbu nebo dlouhodobého přežívání u karcinomu jícnu byla již publikována i jinými autory [Roedl J. et al., 2008; Hatt M. et al., 2011; Tamandl D. et al., 2016]. TLG primárního nádoru odráží metabolickou aktivitu v celé metabolicky aktivní neoplastické mase, na rozdíl od SUL nebo SUV, které popisují metabolickou aktivitu kolem metabolicky nejaktivnějšího místa v nádoru. Podle našeho názoru je jakákoliv nerovnoměrná odpověď na chemoterapii uvnitř nádoru lépe reflektována metabolickým parametrem, který hodnotí celou nádorovou hmotu, jako například TLG.

Oddálení PET2 na přibližně tři týdny (medián 20 dnů) po zahájení chemoterapie vedlo ke ztrátě statisticky významné korelace mezi metabolickou a histopatologickou odpovědí u naší kohorty pacientů. Důvod tohoto jevu je nám neznámý. Můžeme pouze předpokládat, že u histopatologicky neodpovídajících pacientů došlo k pomalejšímu nástupu částečné metabolické odpovědi, která vyvrcholila přibližně tři týdny po zahájení chemoterapie, zatímco relativní zvýšení metabolické aktivity u histopatologických responderů

v pozdějším období prvního cyklu chemoterapie mohlo odrážet zvýšenou stromální reakci spojenou se silnějším poškozením nádorové tkáně chemoterapií nebo naopak pokračující včasnou repopulaci nádorových buněk [Spaepen K. et al., 2003]. Dosud nepanuje konsensus ohledně správného načasování včasného hodnocení metabolické odpovědi, který se v publikovaných pracích pohybuje od 1 do 3 týdnů po zahájení léčby. Naše data podporují dvoutýdenní interval, ale tuto otázku může relevantně zodpovědět jenom vhodně navržená a zaměřená prospektivní studie.

V podskupině pacientů, kteří měli PET2 do 16 dní po zahájení chemoterapie (skupina A), byla naše diagnostická přesnost předpovědi histopatologické odpovědi při použití optimálního prahu metabolické odezvy v parametru TLG (tabulka 9) nižší než v pracích Webera et al. a Ott et al. se senzitivitou 89% a 80%, specificitou 75% a 78%, PPV 53% a 44% a NPV shodně 95% [Weber W. et al., 2001; Ott K. et al., 2006]. Nicméně, vzhledem k tomu, že velikost našeho souboru pacientů (47 pacientů) i Weberovy skupiny (37 pacientů) byla omezená, intervaly spolehlivosti (CI) v obou studiích byly obdobně široké (Tabulka 9; Weberova studie: 52% až 100% pro senzitivitu, 55% až 89% pro specificitu, 27% až 79% pro PPV a 77% až 100% pro NPV) [Weber W. et al., 2001].

K předčasnému ukončení neoadjuvantní léčby u časně predikovaných non-responderů je žádoucí vysoká NPV předpovědi histopatologické odpovědi. Čím vyšší je NPV, tím nižší je pravděpodobnost, že mezi metabolickými non-responderů budou histopatologičtí responderi profitující z pokračování neoadjuvantního režimu. V našem souboru to znamenalo, že 15% metabolických non-responderů byli ve skutečnosti histopatologičtí responderi. NPV 85% v naší studii odpovídala očekávané hodnotě NPV použité při výpočtu potřebné velikosti souboru zkoumaných pacientů. Klinicky by bylo přijatelné nepodat další cykly chemoterapie časným metabolickým non-responderům, pokud by byl interval spolehlivosti (CI) takovéto hodnoty NPV dostatečně úzký. Odhad velikosti potřebného souboru v naší studii počítal s počtem 100 pacientů. Bohužel, částečně kvůli neresekabilitě nádorů u některých pacientů, a hlavně z důvodu chybějící korelace metabolické a histopatologické odpovědi u pacientů s PET2 provedeném později v průběhu prvního cyklu chemoterapie, jsme museli omezit velikost populace pro odhad diagnostické přesnosti predikce na přibližně polovinu ($n = 47$, skupina A), co mělo za následek poměrně široký rozptyl intervalu spolehlivosti. Prospektivní validace námi

nalezené cut-off hodnoty $\Delta 1$ -TLG na větší skupině pacientů je zapotřebí k získání přesných odhadů senzitivity a specificity predikce histopatologické odpovědi, s dostatečně úzkými CI, než bude možné zahájit případnou randomizovanou studii.

Diagnostická přesnost predikce histopatologické odpovědi pomocí metabolického parametru $\Delta 1$ -SULpeak byla v naší studii zcela nedostatečná (Tabulka 8). Podle našeho názoru, tento výsledek vylučuje možnost použití relativní změny metabolického parametru SULpeak (potažmo SUVmax) pro včasnou predikci histopatologické odpovědi na neoadjuvantní chemoterapii v klinických studiích a praxi. Širokou odbornou veřejností přijímaný práh časně metabolické odpovědi ($\Delta \text{SUV} \geq 35\%$), stanovený mnichovskou skupinou a použitý v prospektivních studiích MUNICON I a II, nebyl nikdy validován v randomizovaných nebo multicentrických studiích [11-14]. Momentálně však již probíhá několik randomizovaných klinických studií, kde tento parametr slouží jako nástroj hodnocení časně odpovědi na chemoterapii a používá se k rozdělení pacientů do různých studijních ramen (NCT00737438, NCT01333033, NCT01271322, NCT02741856, NCT02485834 na www.clinicaltrials.gov) [Won E. et al., 2016]. Naše studie tedy zpochybňuje adekvátnost takového časně hodnocení odpovědi v probíhajících klinických studiích. Tento nástroj hodnocení časně odpovědi považujeme v současnosti za předčasné.

R0 resekabilita, další důležitý prognostický parametr kromě histopatologické odpovědi a patologického stagingu, nekorelovala v naší studii s mírou časně metabolické odpovědi (tabulka 10), opět na rozdíl od Weberovy studie, kde byla korelace statisticky významná [Weber W. et al., 2001].

Naše studie se liší od studií mnichovské skupiny v několika aspektech, co by mohlo vysvětlit rozdílné výsledky. Mnichovští autoři zahrnovali pacienty s pokročilými tumory (cT3-4), jen adenokarcinomy Siewert I-II a používali odlišný režim neoadjuvantní chemoterapie, který nebyl homogenní v celé skupině jejich pacientů. My jsme zahrnuli i pacienty s nádory cT2, adenokarcinomy Siewert I-III a použili jsme v současnosti standardní doporučenou chemoterapii, která byla homogenní v celé zkoumané populaci pacientů. Rozdílná kritéria pro histopatologickou odpověď: v naší studii <50% vitálních nádorových buněk, v mnichovských studiích <10% vitálních nádorových buněk, by mohla

být považována za zásadní příčinu odlišných výsledků. Z toho důvodu jsme korelovali metabolickou odpověď i s histopatologickou odpovědí TRG1-2 (odpovídá přibližně <10% vitálních nádorových buněk), ale to se také neprokázalo jako statisticky významné. Naše práce se liší od mnichovské i v metodologii zobrazování PET. Mnichovští autoři použili kratší dobu akumulace radiofarmaka (40 minut), měli k dispozici skener o nižším rozlišení a získané metabolické údaje korigovali k tělesné hmotnosti (SUV). My jsme v souladu s doporučením PERCIST 1.0 použili delší dobu akumulace radiofarmaka (75 minut), skener s vysokým rozlišením a korekci metabolických dat jsme provedli k „lean body mass“ (SUL). V těchto metodologických rozdílech však nevidíme zásadní důvod pro odlišné výsledky, protože při hodnocení metabolické odpovědi se berou v úvahu relativní změny metabolických parametrů, nikoliv jejich absolutní hodnoty. Za předpokladu, že skenování bylo provedeno stejným způsobem před i během chemoterapie, neměly by odlišnosti v metodologii PET vyšetření způsobovat rozdílné výsledky. Zásadní rozdíl však spatřujeme v metodice měření metabolické aktivity na PET2. Mnichovští autoři měřili metabolickou aktivitu nádoru na PET2 v tom samém VOI jako na PET1, definovaném anatomickými orientačními body. My jsme se řídili doporučením PERCIST 1.0 a na PET1 i na PET2 jsme měřili metabolickou aktivitu kolem neaktivnějšího pixelu, který na PET2 nemusel odpovídat stejnému pixelu jako na PET1. Případná rozdílná úroveň metabolické odpovědi v různých částech nádoru v kombinaci s vyšším rozlišením našeho skeneru mohla vést k různým výsledkům: mnichovští autoři zjistili rozdíl v metabolismu původně neaktivnějšího místa v tumoru, zatímco my jsme zaznamenali nejmenší rozdíl v metabolismu neaktivnějších, ale možná odlišných míst v tumoru ve dvou časových bodech. Podle našeho názoru PERCIST 1.0. metodika opakovaných měření lépe odráží biologické změny v nádoru během chemoterapie.

Je zřejmé, že naše studie není plně srovnatelná se studiemi z mnichovské skupiny a že je zapotřebí provést multicentrickou studii provedenou standardizovaným způsobem.

Narozdíl od časně metabolické odpovědi, měřené po 1. cyklu chemoterapie, pozdní metabolická odpověď po ukončení neoadjuvantní léčby v našem souboru všech resekovaných pacientů korelovala s histopatologickou odpovědí jak v parametru SULpeak, tak v TLG (tabulka 11). Diagnostické parametry predikce histopatologické odpovědi však v našem souboru nedosahovaly dostatečné přesnosti [tabulky 12 a 13]. Korelaci

metabolické odpovědi po ukončení neoadjuvantní chemoterapie a histopatologické odpovědi udávají i jiní autoři, přičemž se různí v dosažené diagnostické přesnosti predikce histopatologické odpovědi [Gillies R. et al., 2012; Kauppi J. et al., 2012]. Nutno si uvědomit, že predikce histopatologické odpovědi po ukončení neoadjuvantní chemoterapie má pouze akademický význam, dokazující diagnostické možnosti PET. Nemá však praktický vliv na vedení další léčby u resekabilních stadií onemocnění, protože již neovlivní předoperační onkologickou léčbu a operace je po chemoterapii v této skupině pacientů indikována vždy. Výsledky je však možno extrapolovat na pacienty, u kterých není v plánu operace a histopatologické zhodnocení odpovědi, např. pacienty pokročilým metastazujícím karcinomem v klinickém stadiu IV.

Námi nalezené optimální prahové hodnoty poklesu metabolické aktivity po ukončení neoadjuvantní chemoterapie se lišily od prahových hodnot podle PERCIST 1.0 a dosáhly lepší diagnostickou přesnost predikce histopatologické odpovědi jako parametry metabolické odpovědi podle PERCIST 1.0 [Wahl R. et al., 2009]. To svědčí o potřebě standardizovaných prospektivních studií, které by přesněji definovaly významnou metabolickou odpověď na chemoterapii.

3. TECHNIKA KONSTRUKCE EZOFAGOGASTRICKÉ ANASTOMÓZY JAKO FAKTOR POOPERAČNÍCH KOMPLIKACÍ PO EZOFAGEKTOMII

3.1. Cíle projektu

Cílem této retrospektivní studie bylo pomocí moderních statistických metod porovnat dvě techniky konstrukce hrudní ezofagogastrické anastomózy: ručně šité (HS) a polomechanické lineární staplerové (LS), z hlediska výskytu pooperačních komplikací, zejména výskytu leaku anastomózy a pozdní striktury anastomózy. Identifikace techniky anastomózy spojené s nižším výskytem nežádoucích komplikací pomůže optimalizovat operační léčbu karcinomu jícnu a EGJ.

Další cílem bylo pomocí multivariační analýzy identifikovat nezávislé rizikové faktory anastomotického leaku a striktury.

3.2. Hypotéza

Na základě dosavadních zkušeností z vlastního pracoviště a publikací věnujících se srovnání různých technik ezofagogastrické anastomózy v hrudníku i na krku se domníváme, že LS technika bude spojená s významně nižším výskytem jak leaku anastomózy, tak pozdní striktury.

3.3. Metodika

V období od 1. ledna 2005 do 31. prosince 2012 jsme na III. chirurgické klinice provedli ezofagektomii u 529 pacientů. Z této skupiny operovaných jsme u 415 nemocných provedli transtorakální resekci jícnu s hrudní ezofagogastrickou anastomózou (Ivor Lewis operace) a tito představují studovaný soubor nemocných. Pro retrospektivní zhodnocení souboru jsme získali schválení institucionální etickou komisí. Souhlas pacientů s retrospektivní analýzou dat nebyl zapotřebí.

Z medicínských dat pacientů byly vytaženy tyto údaje: věk, pohlaví, předoperační ztráta hmotnosti, index tělesné hmotnosti (BMI) v době chirurgického zákroku, komorbidita, typ neoadjuvantní terapie, histologický typ karcinomu, pooperační patologické stadium onemocnění, technika konstrukce anastomózy, perioperační výsledky a pooperační endoskopický nálezn. Výstupy pro analýzu zahrnovaly leak anastomózy, pozdní strikturu anastomózy, operační morbiditu a mortalitu. Patologické stadium bylo hodnoceno podle 7. verze UICC TNM klasifikace nádorů [Sobin L. et al., 2010]. Obezita byla definována jako BMI ≥ 30 kg/m². Operační mortalita zahrnovala úmrtí pacientů během 30 dnů po operaci nebo později, ale během stejné hospitalizace nebo časně rehospitalizace (do 30 dnů po operaci). Operační morbidita byla definována jako jakákoli pooperační komplikace vyskytující se během primární hospitalizace nebo rehospitalizace (do 30 dnů po operaci). Integrita anastomózy byla rutinně kontrolována 7. pooperační den pomocí ezofagografie s kontrastní látkou rozpustnou ve vodě. V případě klinického podezření byla ezofagografie provedena i dříve. Anastomotický leak byl definován radiograficky na ezofagogramu nebo na CT jako extraluminace kontrastu jakékoliv velikosti z místa anastomózy, klinicky jako změna odpadu do hrudního drénu charakteru žaludečního obsahu či slin nebo endoskopicky či chirurgicky jako defekt v anastomóze s únikem obsahu extraluminálně. Na základě radiografického nálezu, klinické symptomatologie a následné léčby byl každý anastomotický leak klasifikován podle klasifikačního systému ECCG (Esophagectomy Complications Consensus Group) [Low D., 2015]. Pro účely naší studie jsme dále zjednodušili klasifikaci leaku do dvou kategorií: malý leak (odpovídá klasifikaci ECCG typu I) a závažný leak (odpovídá klasifikaci ECCG typu II a III). Malý leak prakticky vždy představoval radiograficky ohraničenou extraluminaci, s žádnou nebo jen mírnou klinickou symptomatologií a vždy byl léčen konzervativně. Za závažný leak byla považována dehiscence anastomózy, která se projevovala klinickými příznaky sepse, bez ohledu na to, zda byla extraluminace na ezofagografii ohraničená nebo neohraničená a vyžadoval intervenční léčbu. Nekróza anastomózy vyžadující reoperaci byla také považována za závažný leak. Statisticky jsme analyzovali celkový výskyt leaku (celkový leak = malý leak + závažný leak) a separátně závažný leak. Striktúra anastomózy byla definována endoskopicky jako významné zúžení anastomózy vyžadující alespoň jednu endoskopickou dilataci pro zmírnění dysfagie.

3.3.1. Metodika statistické analýzy

Kontinuální proměnné jsou uváděny jako průměry \pm standardní odchylka (SD) nebo mediány s rozmezím nebo interquartilním rozmezím (IQR) a two sample t-test nebo Mann-Whitney U test byl použit k porovnání skupin v univariační analýze. Kategorické proměnné jsou uváděny jako poměry a Pearsonův chi-square test byl použit k porovnání skupin v univariační analýze.

Pro nalezení asociace klinických a histopatologických proměnných s celkovým leakem anastomózy, závažným leakem a strikturou jsme použili univariační analýzy. Proměnné s hodnotou $p < 0,25$ z univariační analýzy byly zadány do multivariační logistické regresní analýzy. Zpětné postupné vyloučení (s použitím nejvyšší hodnoty p jako eliminačního kritéria) bylo použito k odvození konečných multivariačních logistických regresních modelů pro určení „adjustovaného“ vlivu („adjusted effect size“) proměnných na výsledek. Výsledky multivariačních analýz byly vyjádřeny jako poměry šancí („Odds ratio“ – OR) s 95% intervalem spolehlivosti (CI) a hodnotou p . Hodnota $p \leq 0,05$ byla považována za významnou. Pro posouzení vhodnosti každého modelu logistické regrese byl použit Hosmer-Lemeshow „goodness of fit test“. Hodnota $p > 0,05$ potvrdila vhodnost modelu.

Pro snížení zkreslení sledovaných výstupů vlivem rozdílů ve vstupních charakteristikách mezi HS a LS skupinou byla použita statistická metoda „propensity score matching“, neboli vytvoření vyváženého datového souboru pacientů z obou skupin na základě podobné hodnoty jejich propensity skóre. Všechny sledované klinické a histopatologické proměnné byly vloženy do multivariační logistické regrese za účelem získání modelu propensity skóre. Použitím postupné zpětné eliminace („stepwise backward elimination“) bylo vybráno 10 proměnných generujících propensity skóre pro každého pacienta (tabulka 14). Hosmer-Lemeshow test potvrdil vhodnost modelu ($p = 0,612$). Následně bylo provedeno párování pacientů z obou skupin na základě odpovídající hodnoty propensity skóre. Srovnání obou skupin bylo provedeno pomocí párového testu Wilcoxon signed-rank pro kontinuální proměnné a McNemarova testu pro diskrétní proměnné.

Všechny analýzy byly provedeny pomocí softwaru R verze 2.14.2. (Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. 2012).

Tabulka 14. Vstupní proměnné logistické regrese generující propensity skóre

	OR	CI 2.5%	CI 97.5%	p
Ztráta hmotnosti	1.012	0.972	1.052	0.551
Hypertenze	0.567	0.331	0.96	0.036
Chronická hepatopatie	3.314	0.771	15.719	0.113
Vředová choroba gastroduodena	2.929	0.949	9.279	0.062
Anamnéza HŽT/PE	0.394	0.018	3.155	0.436
Dyslipidemie	0.780	0.280	2.007	0.617
Neoadjuvantní chemoterapie	0.085	0.040	0.166	<0.001
Neoadjuvantní chemoradiace	0.657	0.327	1.313	0.235
Histologický typ jiný	0.140	0.007	0.989	0.090
Histologický typ SCC	0.359	0.179	0.700	0.003
pT3-4 stadium	1.827	1.013	3.339	0.047
pN1-3 stadium	0.874	0.495	1.533	0.638

HŽT/PE – hluboká žilní trombóza/plicní embolie, SCC – dlaždicový karcinom, OR – odds ratio,

CI – interval spolehlivosti

3.3.2. Chirurgická technika

Všichni pacienti podstoupili transtorakální resekci jícnu s náhradou tubulizovaným žaludkem s hrudní ezofagogastrickou anastomózou. Operace obvykle začínala laparotomií a mobilizací žaludku se zachováním pravých gastroepiploických cév. Žaludeční tubulus o šířce přibližně 4 cm byl vytvořen pomocí lineárních staplerů podél velké křivatury žaludku. Staplerová linie byla ručně přešita pokračujícím stehem. Pylorus byl ponechán intaktní. Standardně byla provedena lymfadenektomie uzlin podél a. gastrica sinistra, truncus coeliacus, a. hepatica communis a proximálního úseku a. lienalis. Hrudní fáze spočívala z pravé torakotomie a mobilizace jícnu spolu s periezofoageální tukovou tkáním, lymfatickými uzlinami dolního mediastina včetně subkarinárních uzlin. Ručně šitá ezofagogastrická anastomóza (HS) byla vytvořena způsobem konec ke konci pomocí vstřebatelného monofilního pokračujícího stehu nebo jednotlivými stehy v jedné nebo dvou vrstvách (Obr. 1). Polomechanická staplerová anastomóza (LS) byla vytvořena způsobem konec ke straně na boční stěnu tubulizovaného žaludku. Zadní stěna

anastomózy byla konstruována pomocí endoskopického lineárního stapleru s délkou branží 45mm (Ethicon nebo Covidien). Branže stapleru byly vsunuty do lumen jícnu a do žaludku přes malou gastrotomii provedenou 4 cm níže konce tubulu žaludku (Obr. 3). Přední stěna anastomózy byla šita ručně pokračujícím vstřebatelným monofilním stehem ve dvou vrstvách. Do žaludku byla umístěna nasogastrická sonda. Pooperační výživa byla buď pouze totální parenterální, nebo kombinovaná s enterální výživou pomocí nasojejunální sondy nebo nutriční jejunostomie. Technika konstrukce anastomózy a způsob pooperační výživy byly ponechány na rozhodnutí operujícího chirurga.

3.4. Výsledky

Studie zahrnovala 415 po sobě následujících pacientů (360 mužů a 55 žen). Průměrný věk pacientů v době operace byl 61 let (rozsah, 26 až 81 let). Indikace pro ezofagektomii bylo maligní onemocnění u 412 (99,3%) pacientů, Barrettův jícen s high grade dysplázií u dvou pacientů a obrovský leiomyom u jednoho pacienta. Celkem 232 (55,9%) pacientů dostalo neoadjuvantní léčbu, dva pacienti podstoupili před operací endoskopickou mukozní resekci. Ručně šitá anastomóza byla provedena u 134 (32,3%) pacientů a u 281 (67,7%) pacientů byla provedena polomechanická staplerová anastomóza. Rozdíl v demografických charakteristikách, komorbiditách, předoperační terapii, pooperačních histologických nálezech a enterální výživě mezi skupinami HS a LS jsou uvedeny v tabulce 15. Tyto dvě skupiny byly ve všech vstupních proměnných homogenní s výjimkou hypertenze, anamnézy peptického vředového onemocnění, neoadjuvantní terapii a pooperační enterální výživě. V LS skupině bylo významně více pacientů s neoadjuvantní terapií ve srovnání s HS ($p < 0,001$), téměř výlučně na vrub předoperační chemoterapie.

Tabulka 15. Srovnání klinických, histopatologických a pooperačních proměnných HS a LS skupiny (celá populace, n=415).

Proměnná	HS (n=134)	LS (n=281)	p
	průměr ± SD	mean ± SD	
	medián [IQR]	medián [IQR]	
	n (%)	n (%)	
Věk (let)	60.2 ± 7.2	60.5 ± 8.7	0.701
Ženské pohlaví	16 (11.9)	39 (13.8)	0.586
BMI (kg)	26.0 ± 4.7	26.3 ± 5.4	0.619
Obezita	22 (16.4)	62 (22.1)	0.181
Ztráta hmotnosti (kg)	4 [0,10]	5 [0,10]	0.520
Komorbidita			
Diabetes	21 (15.7)	44 (15.7)	0.997
Hypertenze	56 (41.8)	152 (54.1)	0.019
ICHS	16 (11.9)	36 (12.8)	0.802
Anamnéza IM	9 (6.7)	17 (6.0)	0.793
Chronická nefropatie	3 (2.2)	6 (2.1)	0.946
CHOPN	16 (11.9)	45 (16.0)	0.273
Chronická hepatopatie	8 (6.1)	8 (2.8)	0.122
CMP	3 (2.2)	7 (2.5)	0.876
ICHDK	4 (3.0)	11 (3.9)	0.635
Fibrilace síní	3 (2.2)	10 (3.6)	0.471
VChGD	11 (8.2)	9 (3.2)	0.026
Anamnéza jiné malignity	9 (6.7)	14 (5.0)	0.471
Anamnéza HŽT/PE	2 (1.5)	8 (2.8)	0.401
Dyslipidemie	8 (6.0)	29 (10.3)	0.146
Neoadjuvantní terapie			<0.001
Žádná	92 (68.7)	91 (32.4)	
Chemoterapie	15 (11.2)	124 (44.1)	
Chemoradioterapie	27 (20.1)	66 (23.5)	
Histologický typ karcinomu			0.538

Adenokarcinom	104 (77.6)	204 (72.6)	
Dlaždicový karcinom	29 (21.6)	69 (24.6)	
Jiné	1 (0.7)	8 (2.8)	
pT-stadium			0.061
pT0-2	48 (35.8)	128 (45.6)	
pT3-4	86 (64.2)	153 (54.4)	
pN-stadium			0.219
pN0	58 (43.3)	139 (49.5)	
pN1-3	72 (53.7)	139 (49.5)	
pNx	4 (3.0)	3 (1.1)	
Patologický staging			0.078
0/pCR	6 (4.5)	29 (10.3)	
I	26 (19.4)	60 (21.4)	
II	31 (23.1)	76 (27.0)	
III	64 (47.8)	110 (39.1)	
IV	3 (2.2)	1 (0.4)	
neznámo	4 (3.0)	5 (1.8)	
Pooperační enterální nutrice	47 (35.1)	133 (47.3)	0.018

HS – ruční anastomóza, LS – polomechanická staplerová anastomóza, SD – standardní odchylka, IQR – interquartilní rozsah, BMI – body mass index, ICHS – ischemická choroba srdeční, IM – infarkt myokardu, CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc, CMP – centrální mozková příhoda, ICHDK – ischemická choroba dolních končetin, VChGD – vředová choroba gastroduodena, HŽT/PE – hluboká žilní trombóza/plicní embolie, pCR – patologická kompletní odpověď

Pooperační evaluace anastomózy pomocí ezofagografie nebo CT s orálním kontrastem byla provedena u všech pacientů. Anastomotický leak byl diagnostikován u 56 (13,5%) pacientů, z nichž 22 (39,3%) mělo asymptomatický leak detekovaný pouze radiograficky, 6 (10,7%) mělo radiograficky ohraničený leak s mírnou klinickou symptomatologií a 28 (50,0%) mělo závažný leak nebo nekrózu žaludku (dva pacienti) způsobující systémovou sepsi. Všichni pacienti s malým leakem byli léčeni konzervativně oddálením perorálního příjmu (obvykle 7 dní), parenterální nebo enterální nutricí, selektivně byla podána antibiotika. Závažný leak byl léčen perkutánní CT navigovanou drenáží u dvou pacientů,

endoskopickým zavedením jícnového stentu u 18 pacientů a osm pacientů podstoupilo revizní operaci, která sestávala ze zrušení anastomózy, konstrukci krční ezofagostomie a gastrostomie. 8 (1,9%) pacientů po operaci zemřelo na následky anastomotického leaku, všichni měli závažný leak. Tabulka 16 ukazuje pooperační výsledky u všech pacientů, stejně jako rozdíly ve výsledcích mezi skupinami HS a LS. Mezi skupinou HS a LS nebyl rozdíl v čase mezi operací a detekcí leaku, celkové délce hospitalizace, délce hospitalizace pacientů s leakem, celkové morbiditě, plicní a srdeční morbiditě, mortalitě, jako i mortalitě na následky leaku. Celkový anastomotický leak a malý leak byl významně méně častý ve skupině LS ve srovnání s HS skupinou (10% versus 20,9%; $p = 0,002$) a (4,3% versus 11,9%; $p = 0,004$), respektive, nicméně výskyt závažného leaku nebyl významně rozdílný (5,7% versus 9,0%; $p = 0,216$).

Pooperační endoskopie byla rutinně plánována dva až tři měsíce po chirurgickém zákroku, nebo dříve, v případě dysfagie, ale ne všichni pacienti podstoupili toto vyšetření u nás. Kontrolní endoskopické vyšetření jsme na našem pracovišti provedli u 248 (59,8%) pacientů a pouze tito byli analyzováni z hlediska výskytu striktury. Striktura byla pozorována a endoskopicky dilatována u 24 (9,7%) pacientů v mediánu 3 měsíců (rozmezí 1 až 19 měsíců) po operaci (tabulka 16). Ze čtyřiceti dvou pacientů s dokumentovaným leakem, kteří přežili perioperační období se zachovanou anastomózou, bylo endoskopicky vyšetřeno 28 (66,7%) pacientů. Striktura byla pozorována u pěti (17,9%) pacientů s dříve dokumentovaným leakem ve srovnání s 19 (8,6%) z 220 endoskopicky hodnocených pacientů bez leaku ($p = 0,120$). U žádného endoskopicky vyšetřovaného pacienta se závažným leakem nebyla pozorována pozdní striktura, ve srovnání s nálezem striktury u každého třetího endoskopicky vyšetřovaného pacienta s malým leakem.

Tabulka 16. Srovnání operačních výsledků HS a LS skupiny (celá populace, n=415)

	Všichni (n=415)	HS (n=134)	LS (n=281)	
	medián (rozmezí)	medián (rozmezí)	medián (rozmezí)	
	n (%)	n (%)	n (%)	p
Čas do zjištění leaku (dny)	7 (1-23)	7 (4-19)	7 (1-23)	0.171
Leak				
celkový	56 (13.5)	28 (20.9)	28 (10.0)	0.002
malý	28 (6.7)	16 (11.9)	12 (4.3)	0.004
závažný	28 (6.7)	12 (9.0)	16 (5.7)	0.216
Léčba leaku				
konzervativní	28	16	12	
jícnový stent	18	6	12	
perkutánní drenáž	2	1	1	
reoperace	8	5	3	
Délka hospitalizace (dny)				
celkově	12 (7-115)	12 (9-74)	12 (7-115)	0.197
Pacienti s leakem (n=56)	23 (10-115)	22.5 (14-81)	23 (10-115)	0.431
Morbidita				
celková	227 (54.7)	79 (59.0)	148 (52.7)	0.229
plicní	139 (33.5)	46 (34.3)	93 (33.1)	0.804
kardiální	64 (15.4)	19 (14.2)	45 (16.0)	0.628
Mortalita				
celková	16 (3.9)	6 (4.5)	10 (3.6)	0.649
zapříčiněná leakem	8 (1.9)	4 (3.0)	4 (1.4)	0.279
morality u pacientů s leakem (n=56)	8 (14.3)	4 (14.3)	4 (14.3)	1.000
Striktura anastomózy				
endoskopické vyšetření	248 (59.8)	59 (44.0)	189 (67.3)	<0.001
striktura	24 (9.7)*	12 (20.3)*	12 (6.3)*	0.002
čas do striktury (měsíce)	3 (1-19)	2 (1-9)	5 (1-19)	0.553

*procento z endoskopicky vyšetřených pacientů, HS – ruční anastomóza, LS – polomechanická staplerová anastomóza

3.4.1. Analýza propensity skóre vyváženého souboru

Soubor s vyváženým propensity skóre (PS soubor) představoval 105 párů pacientů z HS a LS skupiny s podobným rizikovým profilem. Všechny vstupní klinické a histopatologické proměnné, uvedené v tabulce 15, se v PS souboru statisticky nelišily mezi HS a LS skupinou. Podobně jako v celkovém souboru pacientů, i v PS souboru měla HS skupina vyšší výskyt celkového leaku ve srovnání s LS skupinou (22,9% versus 11,4%; $p = 0,045$) i vyšší výskyt malého leaku (12,4% versus 2,9%; $p = 0,024$) (tabulka 17). Závažný leak, stejně jako další chirurgické výsledky, se mezi srovnávanými skupinami v PS souboru významně nelišil. Následné endoskopické vyšetření bylo v PS souboru provedeno u 44 pacientů s HS a u 67 pacientů s LS. Rozdíl ve výskytu striktury anastomózy zůstal statisticky významný i v PS souboru (18,2% u HS versus 7,5% u LS; $p = 0,041$).

Tabulka 17. Srovnání operačních výsledků HS a LS skupiny v propensity skóre souboru (n=210)

	HS (n=105) n (%) medián [IQR]	LS (n=105) n (%) medián [IQR]	p
Leak			
celkový	24 (22.9)	12 (11.4)	0.045
malý	13 (12.4)	3 (2.9)	0.025
závažný	11 (10.5)	9 (8.6)	0.823
Morbidita			
celková	63 (60.0)	56 (53.3)	0.391
plicní	36 (34.3)	38 (36.2)	0.890
srdeční	18 (17.1)	15 (14.3)	0.663
Mortalita			
celková	5 (4.8)	3 (2.9)	0.724
v důsledků leaku	3 (2.9)	1 (1.0)	0.617
Délka hospitalizace	12 [11,16]	12 [11,15]	0.539

	HS (n=44)	LS (n=67)	
Striktura	8 (18.2)	5 (7.5)	0.041

HS – ruční anastomóza, LS – polomechanická staplerová anastomóza ,

IQR – interquartilní rozsah

3.4.2. Univariační a multivariační analýza rizikových faktorů leaku a striktury

Univariační analýzy asociací proměnných s celkovým leakem, závažným leakem a strikturou a primární modely multivariačních analýz, jsou uvedeny v tabulce 18-20. Konečné modely multivariačních logistických regresních analýz s postupnou zpětnou eliminací pro celkový leak, závažný leak a strikturu, jsou uvedeny v tabulce 21. Byly nalezeny dva nezávislé rizikové faktory celkového leaku: ručně šitá anastomóza a obezita. Nezávislými prediktory závažného leaku byly diabetes a chronická hepatopatie, nikoli však technika anastomózy. Vznik striktury anastomózy významně souvisel s technikou ručně šité anastomózy, ženským pohlavím a absencí arteriální hypertenze.

Tabulka 18 Univariační a multivariační analýza rizikových faktorů pro celkový leak

Univariační analýza			Multivariační analýza**		
Celkový leak					
ANO					
Proměnná*	n (%)	p	OR	95% CI	p
Pohlaví		0.129			
ženské (n=55)	11 (20.0)		1.0		
mužské (n=360)	45 (12.5)		0.667	0.297 - 1.499	0.327
Obezita		0.031			
BMI < 30kg/m2 (n=327)	37 (11.3)		1.0		
BMI ≥ 30kg/m2 (n=84)	17 (20.2)		2.453	1.198 - 5.022	0.014
Diabetes		0.202			
ano (n=65)	12 (18.5)		1.0		

ne (n=350)	44 (12.6)	0.548	0.252 - 1.190	0.128
Hypertenze	0.242			
ano (n=208)	24 (11.5)	1.0		
ne (n=207)	32 (15.5)	1.637	0.846 - 3.168	0.143
Anamnéza jiné malignity	0.234			
ano (n=23)	5 (21.7)	1.0		
ne (n=392)	51 (13.0)	0.638	0.212 - 1.920	0.424
Neoadjuvantní terapie	0.012			
ne (n=183)	35 (19.1)	1.786	0.821 - 3.883	0.143
chemoterapie (n=139)	13 (9.4)	1.0		
chemoradioterapie (n=93)	8 (8.6)	1.017	0.376 - 2.750	0.973
Chirurg	0.135			
junior (n=56)	4 (7.1)	1.0		
senior (n=359)	52 (14.5)	1.462	0.480 - 4.456	0.504
Technika anastomózy	0.002			
LS (n=281)	28 (10.0)	1.0		
HS (n=134)	28 (20.9)	2.130	1.110 - 4.083	0.023

* zobrazené jsou jenom proměnné s $p < 0,25$ v univariační analýze, ** Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test: $p = 0.322$,
OR – odds ratio, CI – interval spolehlivosti

Tabulka 19. Univariační a multivariační analýza rizikových faktorů pro závažný leak

Proměnná*	Univariační analýza		Multivariační analýza**		
	Závažný leak				
	ANO				
	n (%)	p	OR	95% CI	p
Pohlaví		0.118			
ženské (n=55)	1 (1.8)		1.0		
mužské (n=360)	27 (7.5)		3.926	0.505 - 30.508	0.191
Obezita		0.112			

BMI < 30kg/m2 (n=327)	19 (5.8)	1.0		
BMI ≥ 30kg/m2 (n=84)	9 (10.7)	1.590	0.628 - 4.026	0.327
Diabetes		0.052		
ano (n=65)	8 (12.3)	1.0		
ne (n=350)	20 (5.7)	0.485	0.186 - 1.263	0.138
ICHS		0.039		
ano (n=52)	7 (13.5)	1.0		
ne (n=363)	21 (5.8)	0.784	0.167 - 3.690	0.758
Anamnéza IM		0.164		
ano (n=26)	4 (15.4)	1.0		
ne (n=386)	23 (6.0)	0.618	0.092 - 4.139	0.619
CHOPN		0.242		
ano (n=61)	2 (3.3)	1.0		
ne (n=354)	26 (7.3)	2.692	0.582 - 12.456	0.205
Chronická hepatopatie		0.051		
ano (n=16)	3 (18.8)	1.0		
ne (n=399)	25 (6.3)	0.302	0.072 - 1.265	0.101
Anamnéza jiné malignity		0.215		
ano (n=23)	3 (13.0)	1.0		
ne (n=392)	25 (6.4)	0.437	0.113 - 1.699	0.232
Technika anastomózy		0.216		
LS (n=281)	16 (5.7)	1.0		
HS (n=134)	12 (9.0)	1.690	0.740 - 3.860	0.213

* zobrazené jsou jenom proměnné s $p < 0,25$ v univariační analýze, ** Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test: $p = 0.379$,
OR – odds ratio, CI – interval spolehlivosti

Tabulka 20. Univariační a multivariační analýza rizikových faktorů pro strikturu anastomózy

Proměnné*	Univariační analýza		Multivariační analýza**		
	Striktura	ANO	OR	95% CI	p
	n (%)	p			
Pohlaví		0.006			
ženské (n=36)	8 (22.2)		1.0		
mužské (n=212)	16 (7.6)		0.600	0.184 - 1.953	0.396
Hypertenze		0.010			
ano (n=124)	6 (4.8)		1.0		
ne (n=124)	18 (14.5)		3.054	1.053 - 8.861	0.040
Chronická nefropatie		0.047			
ano (n=6)	2 (33.3)		1.0		
ne (n=242)	22 (9.1)		0.203	0.025 - 1.673	0.138
Neoadjuvantní terapie		0.010			
ne (n=96)	16 (16.7)		3.103	0.848 - 11.350	0.087
chemoterapie (n=97)	4 (4.1)		1.0		
chemoradioterapie (n=55)	4 (7.3)		0.800	0.139 - 4.588	0.801
Histologický typ		0.115			
SCC (n=59)	9 (15.3)		1.0		
adenokarcinom (n=183)	15 (8.2)		0.467	0.133 - 1.643	0.236
Technika anastomózy		0.002			
LS (n=189)	12 (6.4)		1.0		
HS (n=59)	12 (20.3)		2.642	1.001 - 6.977	0.050
Kontinuální proměnná	průměr ± SD	p - value			
Věk (let)		0.176	0.977	0.925 - 1.032	0.413
striktura ANO (n=24)	57.7 ± 8,83				
striktura NE (n=224)	60.2 ± 7,45				

* zobrazené jsou jenom proměnné s $p < 0,25$ v univariační analýze, ** Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test: $p = 0.431$, OR – odds ratio, CI – interval spolehlivosti, SCC – dlaždicový karcinom

Tabulka 21. Adjustovaný vliv proměnných na celkový leak, závažný leak a strikturu anastomózy-konečné modely multivariačních logistických regresních analýz

Proměnné	OR	95% CI	p
Celkový leak ¹			
Technika anastomózy			
HS (n=134)	2.804	1.554 - 5.060	0.0006
LS (n=281)	1.0		
Obezita			
BMI ≥ 30 kg/m ² (n=84)	2.224	1.160 - 4.261	0.016
BMI < 30 kg/m ² (n=327)	1.0		
Závažný leak ²			
Chronická hepatopatie			
ano (n=16)	4.085	1.067 - 15.647	0.040
ne (n=399)	1.0		
Diabetes			
ano (n=65)	2.692	1.109 - 6.531	0.029
ne (n=350)	1.0		
Striktura ³			
Technika anastomózy			
HS (n=59)	3.431	2.982 - 3.881	0.007
LS (n=189)	1.0		
Pohlaví			
ženské (n=36)	3.263	2.764 - 3.762	0.020
mužské (n=212)	1.0		
Hypertenze			
ne (n=124)	3.053	2.560 - 3.547	0.027
ano (n=124)	1.0		

¹ Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test: p = 0.368, ² Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test: p = 0.769,

³ Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test: p = 0.463, OR – odds ratio, CI – interval spolehlivosti

3.5. Diskuze

V naší práci jsme retrospektivně zhodnotili rizikové faktory ovlivňující výsledky hrudní ezofagogastrické anastomózy po transtorakální resekci jícnu, se zvláštním zaměřením na srovnání HS a LS techniky anastomózy. Do roku 2005 jsme na našem pracovišti prováděli výlučně ručně šitou hrudní anastomózu. Od roku 2006 jsme postupně začali zavádět do praxe LS anastomózu. Důvodem bylo naše znepokojení nad poměrně vysokou incidencí anastomotického leaku po ruční spojce, byť se jednalo většinou o malý leak, a objevující se povzbudivé publikace o pozitivních výsledcích této techniky u krční anastomózy [Orringer M., 2000; Casson A., 2002]. Použití konkrétní techniky konstrukce anastomózy v období 2006 – 2010 záviselo na preferenci operátora, nikoli na charakteristikách pacienta. Více konzervativní operatéři upřednostňovali tradiční HS techniku. Do roku 2010 jsme používali obě techniky současně. Od roku 2011, na základě narůstajících dobrých zkušeností, LS techniku používáme jako výlučnou metodu hrudní spojky.

Integritu anastomózy rutinně vyšetřujeme 7. pooperační den pomocí ezofagografie. Jsme zastánci rutinního vyšetřování anastomózy za účelem posouzení průchodnosti anastomózy a případné detekce asymptomatického leaku. V takovém případě ponecháváme pacienta jen na čiré tekutině per os a pokračujeme v umělé parenterální nebo enterální výživě po dobu dalších 7 dní. Poté provádíme kontrolní ezofagografii. Ve většině případů pak již leak není detekován, nebo je menší, což nám umožňuje zahájit postupný perorální příjem měkké stravy. Není obecně konsenzus, jestli provádět rutinní vyšetřování anastomózy po ezofagektomii. Někteří autoři nepovažují rutinní ezofagografii za přínosnou a anastomózu vyšetřují jen při klinickém podezření na leak [Griffin S. et al., 2002; Cools-Lartigue J. et al., 2014]. My se naopak domníváme, že zatížení pacienta s ohraničeným leakem kašovitou stravou, která má proti tekutinám horší možnosti zpětného vyprázdnění do lumen jícnu, může potenciálně vést k vytvořením mediastinálního abscesu a zhoršení klinického stavu.

V naší práci jsme se zaměřovali na výskyt leaku v anastomóze a pozdní striktury anastomózy. Definice i incidence anastomotického leaku po ezofagektomii je v literatuře velmi různorodá. Podle nedávné souhrnné studie byl při sdělování výsledků esofagektomie leak nejčastěji zmiňovanou morbiditou (81,6%), ale pouze ve 26,5% byl

v publikacích definován, a to 25 různými definicemi [Blencowe N., et al., 2012].

V publikovaných pracích není vždy zřejmé, jestli se jedná jen o symptomatický leak, nebo jsou zahrnuty i asymptomatické radiologické nálezy. To je patrně i důvod velmi širokého rozmezí publikované incidence leaku ezofagogastrické anastomózy (0 – 35%), a také zdrojem problémů při srovnávání publikovaných výsledků [Blencowe N., et al., 2012].

Naše definice anastomotického leaku byla striktní a zahrnovala jak rutinní radiografický nález, tak i klinický, endoskopický a operační posouzení. Výskyt celkového leaku v našem souboru byl 13,5%. V nedávném sdělení americké „The Society of Thoracic Surgeons“ byl výskyt leaku po hrudní anastomóze 9,3%, avšak autoři sami připouští, že v důsledku chybějící definice leaku mohl být výskyt okulního leaku podhodnocen [Kassis E. et al., 2013]. Polovinu všech leaků v našem souboru tvořil malý leak, nevyžadující žádnou intervenční terapii a nezpůsobující pooperační mortalitu. Naproti tomu Price pozoroval malý leak pouze v 19% případů insuficiencí hrudní anastomózy [Price T. et al, 2013]. Naše incidence závažného leaku 6,7% je srovnatelná s národní studií ze Švédska, kde udávají 7,4% výskyt závažného leaku vyžadujícího intervenci [Rutegard M. et al., 2012].

Multivariační analýza v naší studii ukázala, že z hodnocených proměnných byly nezávislými rizikovými faktory celkového leaku obezita a technika ručně šité anastomózy (tabulka 19). Vliv obezity na hojení anastomózy není v literatuře udáván jednotně, a i v našem souboru pacientů obezita negativně ovlivnila výskyt jenom malého leaku [Healy L. et al., 2007; Kilic A. et al., 2009]

Celkový leak byl v našem souboru pacientů po LS anastomóze o polovinu nižší než po HS anastomóze, což byl statisticky významný rozdíl jak v celkové populaci, tak v propensity skóre vyváženém souboru. Nicméně, závažný leak byl jenom nesignifikantně snížen.

Vysvětlením skutečnosti, že LS technika snižuje incidenci malého, ale již ne závažného leaku, může být naše teorie, že malý leak je způsobený většinou malým defektem, který se dobře ohraničí okolní tkání. Tento malý defekt pravděpodobně vzniká technickou nedokonalostí sutury, jako jsou stehy posazené dále od sebe, nedotažený steh nebo nesprávně adaptovaná sliznice. Pravděpodobnost takovéto chyby je u ruční anastomózy větší než u polomechanické, při které je ručně šitý jen přední obvod, kdežto zadní část je konstruována staplerem. Třívrstvá staplerová sutura zadní stěny je konstrukčně

homogenní, dobře vodotěsná a méně traumatizující. Dalším vysvětlením je způsob napojení. V našem souboru jsme HS anastomózu konstruovali konec ke konci. Při tom se potkávají dvě linie sutury: staplerová sutura tubulizační a ručně šitá anastomotická, čímž vytváří potenciálně oslabené místo pro vznik netěsnosti. Na rozdíl od toho polomechanická anastomóza je konstruována stranou ke straně, v bezpečné vzdálenosti od tubulizační staplerové linie.

Závažný leak je obvykle způsobený větším defektem, který vzniká nejspíš lokální ischemií a nekrózou tkáně z poruchy cévního zásobení, což většinou není ovlivněno technikou anastomózy, nýbrž způsobem přípravy tubulu a manipulace s ním, případně jinými systémovými faktory [Kassis E. et al., 2013; Urschel J., 1995; Wright C. et al., 2009; Murphy C. et al., 2013]. Multivariační analýza v naší studii potvrdila tuto teorii a ukázala, že nikoli technika anastomózy, ale komorbidita jako diabetes melitus a chronická hepatopatie, se významně podílí na vzniku závažného leaku.

Na rozdíl od naší studie, ve dvou retrospektivních studiích zabývajících se srovnáním LS a HS anastomózy v hrudníku, byl výskyt leaku u obou technik srovnatelný (4,3% - 6,8%) [Blackmon S. et al., 2007; Price T. et al., 2013]. Vysvětlení pro to může být několik. Na prvním místě se nabízí lepší provedení HS anastomózy ve výše zmíněných pracích, jsou tu však i jiné možné důvody. Price a spol. v jejich studii přistupovali k pooperační ezofagografii více selektivně, pouze dvě třetiny pacientů mělo toto vyšetření a (možná právě proto) většina detekovaných leaků byly závažné. Selektivní přístup mohl způsobit, že okultní leak unikl pozornosti, co mohlo snížit účinek LS techniky na výskyt celkového leaku. Blackmon a spol. v jejich práci nespecifikovali závažnost leaku, ani to, jestli do hodnocení zařazovali i asymptomatický leak. Nezanedbatelnou skutečností je i to, že HS skupinu tvořilo v jejich souboru jen 23 pacientů.

Pooperační morbidita a mortalita v naší studii byla podobná u LS i HS skupiny, jak v celé populaci pacientů, tak v propensity skóre vyváženém souboru. To není překvapující, jelikož použitím LS techniky došlo převážně ke snížení výskytu malého leaku, který významně neovlivnil celkovou morbiditu, ani nebyl příčinou žádné mortality. Dalo by se předpokládat, že alespoň průměrná délka hospitalizace bude delší ve skupině HS, avšak ani toto naše studie nepotvrdila.

Léčba malého úniku byla stejná u obou způsobů anastomózy a spočívala v konzervativním postupu. Závažný leak byl v případě LS anastomózy častěji řešen zavedením jícnového stentu. To vyplývalo ze skutečnosti, že tato metoda léčby leaku byla do naší praxe zavedena později, když už většina pacientů měla LS anastomózu. Mortalita v důsledku leaku byla v obou skupinách identická (14,3%), což znamenalo, že technika anastomózy neovlivnila úspěšnost léčení leaku.

Dlouhodobé výsledky anastomózy jsme hodnotili pouze u pacientů, kteří měli provedenou pooperační endoskopii na našem pracovišti, abychom dosáhli homogenity v posuzování striktury. Část pacientů z dřívějšího období měla pooperační endoskopii provedenou v místě bydliště. Později jsme však trvali na našem provedení první pooperační endoskopie, aby bylo možné získat konzistentnější informace o pozdních výsledcích anastomózy. To bylo důvodem neúplného a nerovnoměrného endoskopického hodnocení, kdy LS pacienti byli vyšetřeni častěji než HS pacienti (tabulka 16).

Uvědomujeme si, že to je potenciální zdroj zkreslení výsledku, protože endoskopické vyšetření pacientů s HS anastomózou mohlo být selektivnější, tj. pravděpodobněji prováděno u symptomatických pacientů s dysfagií, co mohlo uměle zvýšit míru striktury v této skupině. Nicméně HS anastomóza byla spojena s přibližně třikrát vyšším výskytem striktury než LS anastomóza v celkové populaci pacientů (tabulka 16). V propensity skóre vyváženém souboru byl tento rozdíl méně výrazný, nicméně zůstal statisticky významný (tabulka 17). Významné snížení tvorby striktury pomocí LS techniky je patrné ve většině publikovaných souborů, včetně dvou randomizovaných studií [Price T. et al., 2013; Orringer M. et al., 2000; Casson A. et al., 2002; Behzadi A. et al., 2005; Blackmon S. et al., 2007; Wang W et al., 2013; Saluja S. et al., 2012]. Zdá se zřejmé, že širší trojúhelníkový lumen LS anastomózy snižuje riziko tvorby striktury a potřebu následných dilatací [Orringer M. et al., 2000]. Multivariační analýza v naší studii potvrdila LS techniku jako nezávislý faktor snižující riziko vzniku striktury spolu s mužským pohlavím a přítomností arteriální hypertenze (tabulka 7). Ochranný účinek arteriální hypertenze proti vzniku striktury anastomózy byl pro nás překvapivým nálezem a nemáme pro to jasné vysvětlení.

Insuficience anastomózy je považována za důležitý predisponující faktor pro pozdější vznik striktury [Cassivi S., 2004; Urschel J., 1995]. Zaznamenali jsme ovšem pouze nevýznamný trend směrem k vyšší míře striktury u pacientů s dokumentovaným leakem

anastomózy ($p = 0,12$). Podobně nevýznamné rozdíly v tvorbě pozdních striktur hrudních i krčních anastomóz mezi pacienty s leakem a bez leaku byly publikovány i jinými autory [Behzadi A. et al., 2005; Saluja S. et al., 2012]. Zajímavým zjištěním v naší studii bylo, že pouze malý leak byl spojen se vznikem pozdní striktury. Podobně nižší výskyt striktury po závažném leaku, ve srovnání s malým leakem, udává i Price [Price T. et al., 2013]. Zdá se, že použití jícnových stentů v léčbě leaku anastomózy zabraňuje vzniku pozdější striktury [Zisis C. et al., 2008].

Naše studie má několik limitací, které se mohou podílet na zkreslení výsledků. Za prvé je to retrospektivní povaha studie, kdy studijní skupiny nebyly zcela homogenní. Tuto otázku jsme řešili vytvořením propensity skóre vyváženého souboru, což nám umožnilo provést validnější srovnání obou skupin. Dalším omezením je časový faktor. Staplerová technika byla používána hlavně v druhé polovině studijního období. Nelze vyloučit určitý efekt učení („learning curve“) nejen v samotné technice LS anastomózy, ale také v přípravě žaludečního tubulu a manipulace s ním. Problematická je i variabilita v technice ručně šité anastomózy, kdy byly použity pokračující stehy i jednotlivé stehy, v jedné nebo dvou vrstvách, co snižovalo homogenitu konstrukce HS anastomózy. Nakonec neúplné a nerovnoměrné provádění pooperační endoskopie mohlo snížit validitu výsledku analýzy striktur. Kvalitně navržená randomizovaná studie by přinesla vyšší úroveň důkazů pro podporu té které techniky anastomózy. Podle našich znalostí však zatím taková RCT pro hrudní anastomózu neexistuje.

4. SOUHRN

Ve své disertační práci jsem se zabýval možnostmi optimalizace předoperační a operační léčby karcinomu jícnu a ezofagogastrické junkce.

První část disertační práce byla zaměřená na využití PET/CT v predikci histopatologické odpovědi na neoadjuvantní chemoterapii u adenokarcinomu jícnu a EGJ. Dřívější práce jedné autorské skupiny z Mnichova ukázaly, že metabolická odpověď na PET provedeném 14 dní po zahájení chemoterapie významně korelovala s histopatologickou odpovědí i s celkovým přežíváním, což umožnilo alteraci předoperačního režimu u metabolických non-responderů. Tyto práce dosud nebyly replikovány a výsledky validovány jinými autorskými kolektivy.

V naší prospektivní studii jsme neprokázali, že by časná metabolická odpověď na PET/CT po prvním cyklu chemoterapie korelovala s histopatologickou odpovědí jak v metabolickém parametru SULpeak, tak v objemovém metabolickém parametru TLG v celkovém souboru 90 pacientů. Pro lepší srovnatelnost s mnichovskými studiemi jsme provedli post hoc explorativní analýzu podskupiny 47 pacientů, kteří měli PET/CT provedené do 16 dní po začátku chemoterapie. V této skupině histopatologická odpověď korelovala s časnou metabolickou odpovědí, ale jen v parametru TLG. Pomocí analýzy ROC křivky jsme našli optimální prahovou hodnotu poklesu TLG ($\geq 66\%$), která nejlépe predikovala histopatologické respondery. Jelikož diagnostické parametry (senzitivita, specificita, PPV a NPV) predikce histopatologické odpovědi pomocí tohoto parametru jsme získali post hoc explorativní analýzou z limitovaného souboru pacientů, není možné toto interpretovat jako konečný výsledek, nýbrž jako generování nové hypotézy, která potřebuje validaci na větším souboru pacientů. Naše výsledky zatím neumožňují využít časně PET/CT k optimalizaci předoperační léčby u pacientů s adenokarcinomem jícnu a EGJ léčených neoadjuvantní chemoterapií. K definitivnímu objasnění role časného PET/CT je potřeba více prospektivních studií provedených standardizovanými metodami metabolického zobrazování a vyhodnocování.

Význam metabolické odpovědi na kompletní neoadjuvantní terapii z hlediska predikce histopatologické odpovědi zůstává nejasný. V naší práci pozdní metabolická odpověď hodnocená pomocí PET/CT po ukončení chemoterapie sice korelovala s histopatologickou

odpovědí, diagnostická přesnost její predikce však byla neuspokojivá. Prognostickou roli metabolické odpovědi tumoru ve vztahu k dlouhodobým onkologickým výsledkům v našem souboru pacientů jsme zatím nezjišťovali vzhledem ke krátké době sledování. Bude to předmětem dalšího zkoumání.

Druhá část disertační práce byla zaměřená na retrospektivní porovnání dvou technik konstrukce hrudní ezofagogastrické anastomózy z hlediska pooperačních komplikací. Naše studie srovnávající polomechanickou staplerovou a ručně šitou anastomózu na souboru 415 pacientů je dosud největším publikovaným retrospektivním srovnáním těchto dvou technik v případě hrudní lokalizace anastomózy a významně se podílí na objemu dat publikovaných na toto téma [Harustiak T. et al., 2016].

Zjistili jsme, že polomechanická staplerová anastomóza po Ivor-Lewis resekci jícnu je bezpečná a dobře funkční. V našem souboru pacientů byla spojena s nižším celkovým leakem anastomózy a sníženou tvorbou pozdní striktury ve srovnání s tradičně používanou technikou ručně šité anastomózy. Závažný leak, jako i celková morbidita, plicní morbidita, srdeční morbidita a pooperační mortalita nebyly technikou anastomózy ovlivněny. Multivariační analýzou byly identifikovány obezita a ruční technika anastomózy jako nezávislé rizikové faktory celkového leaku, diabetes a chronická hepatopatie jako rizikové faktory závažného leaku a ruční technika anastomózy, ženské pohlaví a absence arteriální hypertenze jako rizikové faktory pozdní striktury anastomózy. Techniku konstrukce anastomózy polomechanicky lineárním staplerem považujeme za metodu první volby konstrukce jícnové anastomózy a nevidíme žádnou kontraindikaci pro její použití při otevřené transtorakální ezofagektomii. Preference této techniky anastomózy může pomoci optimalizovat operační léčbu karcinomu jícnu a EGJ.

5. SUMMARY

In my dissertation thesis I have explored the possibilities of optimization of the preoperative and surgical treatment of carcinoma of the esophagus and esophagogastric junction.

The first part of the thesis was focused on the use of PET/CT in the prediction of histopathological response to neoadjuvant chemotherapy in adenocarcinoma of the esophagus and EGJ. Earlier studies from Munich group of authors showed that the metabolic response on PET performed 14 days after the onset of chemotherapy correlated significantly with histopathological response and overall survival, which allowed alteration of the preoperative regimen in metabolic non-responders. These studies have not yet been replicated and the results have not been validated by other authors.

In our prospective study we did not demonstrate that the early metabolic response on PET/CT performed after the first cycle of chemotherapy correlated with the histopathological response both in the metabolic parameter SULpeak and the volumetric metabolic parameter TLG in the whole study group of 90 patients. For better comparability with the Munich studies, we performed a post hoc explorative analysis of subgroup of 47 patients who had PET/CT performed within 16 days after the start of chemotherapy. In this group, the histopathological response correlated with the early metabolic response, but only in the parameter TLG. Using ROC curve analysis, we found an optimal threshold of TLG decrease ($\geq 66\%$), which predicted the histopathological responses with the highest accuracy. Because the diagnostic parameters (sensitivity, specificity, PPV, and NPV) of histopathological response prediction using this parameter were obtained from a post hoc explorative analysis of the limited group of patients, it is not possible to interpret this as a final result, but as a generation of a new hypothesis that needs validation on a larger cohort of patients. The results of our study do not support the use of early PET to optimize the preoperative therapeutic regimen in patients with adenocarcinoma of the esophagus and EGJ treated with neoadjuvant chemotherapy. The definitive clarification of the role of early PET/CT requires more prospective studies performed by standardized methods of metabolic imaging.

The importance of the metabolic response to complete neoadjuvant therapy in terms of prediction of the histopathological response remains unclear. In our work, the metabolic response on PET/CT performed after the completion of chemotherapy correlated with the histopathological response, but the diagnostic accuracy of its prediction was unsatisfactory. The prognostic role of the metabolic response of the tumor in relation to long-term oncological outcomes in our patient population has not yet been evaluated because of a short period of follow-up.

The second part of the thesis focused on the retrospective comparison of two techniques of intrathoracic esophagogastric anastomosis in terms of postoperative complications. Our study comparing the semi-mechanical stapled and hand-sewn anastomoses in a cohort of 415 patients is the largest published retrospective comparison of these two techniques in the case of intrathoracic localization of the anastomosis and significantly contributes to the volume of data published on this topic.

We have found that the semi-mechanical stapled anastomosis after Ivor-Lewis resection of the esophagus is safe and well-functioning. In our patient population, it was associated with lower overall anastomotic leakage rate and reduced late stricture formation compared to traditionally used hand-sewn anastomosis. Major leak, as well as overall morbidity, pulmonary morbidity, cardiac morbidity and postoperative mortality were not affected by the anastomotic technique.

Multivariable analyses identified obesity and hand-sewn anastomotic technique as independent risk factors for overall leak; diabetes and chronic hepatopathy as risk factors for major leak and hand-sewn anastomotic technique, female sex and absence of arterial hypertension as risk factors for late stricture formation.

We consider the semi-mechanical linear stapled technique to be the first choice method of esophageal anastomosis construction and we do not see any contraindication for its use in open transthoracic esophagectomy. The preference of this anastomotic technique could optimize the surgical treatment of carcinoma of the esophagus and EGJ.

6. CITOVANÁ LITERATURA

AGUIRRE, Ángel C. Rebollo, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the evaluation of neoadjuvant therapy response in esophageal cancer: systematic review of the literature. *Annals of surgery*, 2009, 250.2: 247-254.

ALLUM, William H., et al. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2009, 27.30: 5062-5067.

BECKER, Karen, et al. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*, 2003, 98.7: 1521-1530.

BEHZADI, Abdollah, et al. Esophagogastrrectomy: the influence of stapled versus hand-sewn anastomosis on outcome. *Journal of gastrointestinal surgery*, 2005, 9.8: 1031-1042.

BIERE, S. S. A. Y., et al. Cervical or thoracic anastomosis after esophagectomy for cancer: a systematic review and meta-analysis. *Digestive surgery*, 2011, 28.1: 29-35.

BIERE, S. S. A. Y., et al. Cervical or thoracic anastomosis after esophagectomy for cancer: a systematic review and meta-analysis. *Digestive surgery*, 2011, 28.1: 29-35.

BLACKMON, Shanda H., et al. Propensity-matched analysis of three techniques for intrathoracic esophagogastric anastomosis. *The Annals of thoracic surgery*, 2007, 83.5: 1805-1813.

BLENOWE, Natalie S., et al. Reporting of short-term clinical outcomes after esophagectomy: a systematic review. *Annals of surgery*, 2012, 255.4: 658-666.

BOSHIER, Piers R.; ANDERSON, Oliver; HANNA, George B. Transthoracic versus transhiatal esophagectomy for the treatment of esophagogastric cancer: a meta-analysis. *Annals of surgery*, 2011, 254.6: 894-906.

BROWN, W. A., et al. Use of oesophagogastrosocopy to assess the response of oesophageal carcinoma to neoadjuvant therapy. *British journal of surgery*, 2004, 91.2: 199-204.

BURMEISTER, Bryan H., et al. Is concurrent radiation therapy required in patients receiving preoperative chemotherapy for adenocarcinoma of the oesophagus? A randomised phase II trial. *European journal of cancer*, 2011, 47.3: 354-360.

CASSIVI, Stephen D. Leaks, strictures, and necrosis: a review of anastomotic complications following esophagectomy. In: *Seminars in Thoracic and cardiovascular Surgery*. WB Saunders, 2004. p. 124-132.

CASSON, A. G.; PORTER, G. A.; VEUGELERS, P. J. Evolution and critical appraisal of anastomotic technique following resection of esophageal adenocarcinoma. *Diseases of the Esophagus*, 2002, 15.4: 296-302.

CERFOLIO, Robert James, et al. The accuracy of endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration, integrated positron emission tomography with computed tomography, and computed tomography in restaging patients with esophageal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 2005, 129.6: 1232-1241.

COLLARD, Jean-Marie, et al. Terminalized semimechanical side-to-side suture technique for cervical esophagogastronomy. *The Annals of thoracic surgery*, 1998, 65.3: 814-817.

COOLS-LARTIGUE, Jonathan, et al. Routine contrast esophagram has minimal impact on the postoperative management of patients undergoing esophagectomy for esophageal cancer. *Annals of surgical oncology*, 2014, 21.8: 2573-2579.

CORLEY, Douglas A.; BUFFLER, Patricia A. Oesophageal and gastric cardia adenocarcinomas: analysis of regional variation using the Cancer Incidence in Five Continents database. *International journal of epidemiology*, 2001, 30.6: 1415-1425.

COSENTINO, Mark J.; WONG, R. K. Barrett's esophagus and risk of esophageal adenocarcinoma. In: *Seminars in gastrointestinal disease*. 2003. p. 128-135.

CUNNINGHAM, David, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *New England Journal of Medicine*, 2006, 355.1: 11-20.

DONOHUE, Claire L., et al. Classification of pathologic response to neoadjuvant therapy in esophageal and junctional cancer: assessment of existing measures and proposal of a novel 3-point standard. *Annals of surgery*, 2013, 258.5: 784-792.

DUBECZ, A., et al. Does the incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia continue to rise in the twenty-first century?—a SEER database analysis. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2014, 18.1: 124-129.

EISENHAUER, EA., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer*, 2009, 45.2: 228-247.

EL-SERAG, Hashem B., et al. Visceral abdominal obesity measured by CT scan is associated with an increased risk of Barrett's oesophagus: a case-control study. *Gut*, 2014, 63.2: 220-229.

FAREED, K. R., et al. Biomarkers of response to therapy in oesophago-gastric cancer. *Gut*, 2009, 58.1: 127-143.

FENCL, Pavel, et al. FDG-PET/CT lymph node staging after neoadjuvant chemotherapy in patients with adenocarcinoma of the esophageal–gastric junction. *Abdominal Radiology*, 2016, 41.11: 2089-2094.

FENCL, Pavel, et al. The analysis of factors affecting the threshold on repeated 18F-FDG-PET/CT investigations measured by the PERCIST protocol in patients with esophageal carcinoma. *Nuclear medicine communications*, 2012, 33.11: 1188-1194.

FERLAY, J., et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *European journal of cancer*, 2013, 49.6: 1374-1403.

GEBSKI, Val, et al. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *The lancet oncology*, 2007, 8.3: 226-234.

GILLHAM, C. M., et al. 18FDG uptake during induction chemoradiation for oesophageal cancer fails to predict histomorphological tumour response. *British journal of cancer*, 2006, 95.9: 1174-1179.

GILLIES, R. S., et al. Metabolic response at repeat PET/CT predicts pathological response to neoadjuvant chemotherapy in oesophageal cancer. *European radiology*, 2012, 22.9: 2035-2043.

GRIFFIN, S. Michael; SHAW, Ian H.; DRESNER, Samuel M. Early complications after Ivor Lewis subtotal esophagectomy with two-field lymphadenectomy: risk factors and management. *Journal of the American College of Surgeons*, 2002, 194.3: 285-297.

HARUSTIAK, Tomas, et al. Anastomotic leak and stricture after hand-sewn versus linear-stapled intrathoracic oesophagogastric anastomosis: single-centre analysis of 415 oesophagectomies. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2016, 49.6: 1650-1659.

- HATT, Mathieu, et al. Baseline 18F-FDG PET image-derived parameters for therapy response prediction in oesophageal cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2011, 38.9: 1595-1606.
- HEALY, Laura A., et al. Impact of obesity on outcomes in the management of localized adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 2007, 134.5: 1284-1291.
- HILL, M. W., et al. Impact of postoperative morbidity on long-term survival after oesophagectomy. *British Journal of Surgery*, 2013, 100.1: 95-104.
- HÖLSCHER, Arnulf H., et al. Prognostic classification of histopathologic response to neoadjuvant therapy in esophageal adenocarcinoma. *Annals of surgery*, 2014, 260.5: 779-785.
- HONDA, Michitaka, et al. Hand-sewn versus mechanical esophagogastric anastomosis after esophagectomy: a systematic review and meta-analysis. *Annals of surgery*, 2013, 257.2: 238-248.
- HUANG, Qingyuan, et al. Impacts of anastomotic complications on the health-related quality of life after esophagectomy. *Journal of surgical oncology*, 2015, 111.4: 365-370.
- CHIRIEAC, Lucian R., et al. Posttherapy pathologic stage predicts survival in patients with esophageal carcinoma receiving preoperative chemoradiation. *Cancer*, 2005, 103.7: 1347-1355.
- JEMAL, A., et al. Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2011, 61.2: 69-90.
- KARAMITOPOULOU, Eva, et al. Assessment of tumor regression of esophageal adenocarcinomas after neoadjuvant chemotherapy: comparison of 2 commonly used scoring approaches. *The American journal of surgical pathology*, 2014, 38.11: 1551-1556.
- KASSIS, Edmund S., et al. Predictors of anastomotic leak after esophagectomy: an analysis of the society of thoracic surgeons general thoracic database. *The Annals of thoracic surgery*, 2013, 96.6: 1919-1926.
- KAUPPI, Juha T., et al. Locally advanced esophageal adenocarcinoma: Response to neoadjuvant chemotherapy and survival predicted by [18F] FDG-PET/CT. *Acta Oncologica*, 2012, 51.5: 636-644.
- KEEGAN, Niamh, et al. ICORG 10-14: Neo-AEGIS: A randomized clinical trial of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy (modified MAGIC regimen) versus neoadjuvant chemoradiation (CROSS protocol) in adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. 2014.
- KELSEN, David P., et al. Long-term results of RTOG trial 8911 (USA Intergroup 113): a random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for esophageal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2007, 25.24: 3719-3725.
- KILIC, Arman, et al. Impact of obesity on perioperative outcomes of minimally invasive esophagectomy. *The Annals of thoracic surgery*, 2009, 87.2: 412-415.
- KONDRA, J., et al. A change in clinical practice: a partially stapled cervical esophagogastric anastomosis reduces morbidity and improves functional outcome after esophagectomy for cancer. *Diseases of the Esophagus*, 2008, 21.5: 422-429.
- KONIECZNY, Agnieszka, et al. Accuracy of multidetector-row CT for restaging after neoadjuvant treatment in patients with oesophageal cancer. *European radiology*, 2013, 23.9: 2492-2502.
- KOSTAKOGLU, Lale; GOLDSMITH, Stanley J. 18F-FDG PET evaluation of the response to therapy for lymphoma and for breast, lung, and colorectal carcinoma. *Journal of Nuclear Medicine*, 2003, 44.2: 224-239.

- KWEE, Robert M. Prediction of Tumor Response to Neoadjuvant Therapy in Patients with Esophageal Cancer with Use of 18F FDG PET: A Systematic Review 1. *Radiology*, 2010, 254.3: 707-717.
- LANGER, Rupert, et al. Prognostic significance of histopathological tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in esophageal adenocarcinomas. *Modern Pathology*, 2009, 22.12: 1555-1563.
- LEONG, Trevor, et al. TOPGEAR: a randomised phase III trial of perioperative ECF chemotherapy versus preoperative chemoradiation plus perioperative ECF chemotherapy for resectable gastric cancer (an international, intergroup trial of the AGITG/TROG/EORTC/NCIC CTG). *BMC cancer*, 2015, 15.1: 532.
- LORDICK, F., et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2016, 27.suppl 5: v50-v57.
- LORDICK, Florian, et al. PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial. *The lancet oncology*, 2007, 8.9: 797-805.
- LOW, Donald E., et al. International consensus on standardization of data collection for complications associated with esophagectomy: Esophagectomy Complications Consensus Group (ECCG). *Annals of surgery*, 2015, 262.2: 286-294.
- LUKETICH, James D., et al. Outcomes after minimally invasive esophagectomy: review of over 1000 patients. *Annals of surgery*, 2012, 256.1: 95.
- MALIK, Vinod, et al. Early repeated 18F-FDG PET scans during neoadjuvant chemoradiation fail to predict histopathologic response or survival benefit in adenocarcinoma of the esophagus. *Journal of Nuclear Medicine*, 2010, 51.12: 1863-1869.
- MANDARD, Anne-Marie, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer*, 1994, 73.11: 2680-2686.
- MARKAR, Sheraz R., et al. Hand-sewn versus stapled oesophago-gastric anastomosis: systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2011, 15.5: 876-884.
- MARKAR, Sheraz, et al. Pattern of postoperative mortality after esophageal cancer resection according to center volume: results from a large European multicenter study. *Annals of surgical oncology*, 2015, 22.8: 2615-2623.
- MISRA, Subhasis, et al. The role of endoscopic ultrasound in assessing tumor response and staging after neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer. *Surgical endoscopy*, 2012, 26.2: 518-522.
- MOON, Seung Hwan, et al. Prediction of occult lymph node metastasis by metabolic parameters in patients with clinically NO esophageal squamous cell carcinoma. *Journal of Nuclear Medicine*, 2014, 55.5: 743-748.
- MURPHY, Caitlin C., et al. Pretreatment patient comorbidity and tobacco use increase cost and risk of postoperative complications after esophagectomy at a high-volume cancer center. *Journal of Oncology Practice*, 2013, 9.5: 233-239.
- NGAMRUENGPHONG, S., et al. Assessment of response to neoadjuvant therapy in esophageal cancer: an updated systematic review of diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography and fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Diseases of the Esophagus*, 2010, 23.3: 216-231.
- ORRINGER, Mark B.; MARSHALL, Becky; IANNETTONI, Mark D. Eliminating the cervical esophagogastric anastomotic leak with a side-to-side stapled anastomosis. *The Journal of thoracic and cardiovascular*

surgery, 2000, 119.2: 277-288.

OTT, K., et al. Importance of PET in surgery of esophageal cancer. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizen*, 2014, 85.6: 505-512.

OTT, Katja, et al. Metabolic imaging predicts response, survival, and recurrence in adenocarcinomas of the esophagogastric junction. *Journal of clinical oncology*, 2006, 24.29: 4692-4698.

PARRY, K., et al. The effect of perioperative chemotherapy for patients with an adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: A propensity score matched analysis. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 2017, 43.1: 226-233.

PRICE, Theolyn N., et al. A comprehensive review of anastomotic technique in 432 esophagectomies. *The Annals of thoracic surgery*, 2013, 95.4: 1154-1161.

PULI, Srinivas R., et al. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-analysis and systematic review. *World journal of gastroenterology*, 2008, 14.10: 1479.

RICE, T. W., et al. Worldwide esophageal cancer collaboration. *Diseases of the Esophagus*, 2009, 22.1: 1-8.

ROEDL, Johannes B., et al. Adenocarcinomas of the esophagus: response to chemoradiotherapy is associated with decrease of metabolic tumor volume as measured on PET-CT: comparison to histopathologic and clinical response evaluation. *Radiotherapy and oncology*, 2008, 89.3: 278-286.

RUSTGI, Anil K.; EL-SERAG, Hashem B. Esophageal carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 2014, 371.26: 2499-2509.

RUTEGÅRD, Martin, et al. Intrathoracic anastomotic leakage and mortality after esophageal cancer resection: a population-based study. *Annals of surgical oncology*, 2012, 19.1: 99-103.

SALUJA, Sundeep Singh, et al. Randomized trial comparing side-to-side stapled and hand-sewn esophagogastric anastomosis in neck. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2012, 16.7: 1287-1295.

SCHNEIDER, Paul M., et al. Histomorphologic tumor regression and lymph node metastases determine prognosis following neoadjuvant radiochemotherapy for esophageal cancer: implications for response classification. *Annals of surgery*, 2005, 242.5: 684-692.

SCHNEIDER, Paul M., et al. Response evaluation by endoscopy, rebiopsy, and endoscopic ultrasound does not accurately predict histopathologic regression after neoadjuvant chemoradiation for esophageal cancer. *Annals of surgery*, 2008, 248.6: 902-908.

SCHOLLAERT, Pascaline, et al. A systematic review of the predictive value of 18FDG-PET in esophageal and esophagogastric junction cancer after neoadjuvant chemoradiation on the survival outcome stratification. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2014, 18.5: 894-905.

SIEWERT, J. R.; STEIN, H. J. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *British journal of surgery*, 1998, 85.11: 1457-1459.

SJOQUIST, Katrin M., et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *The lancet oncology*, 2011, 12.7: 681-692.

SOBIN, Leslie H., et al. TNM classification of malignant tumors. Hoboken. 2009.

- SPAEPEN, Karoline, et al. [18F] FDG PET monitoring of tumour response to chemotherapy: does [18F] FDG uptake correlate with the viable tumour cell fraction?. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2003, 30.5: 682-688.
- STAHL, Michael, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Journal of Clinical Oncology*, 2009, 27.6: 851-856.
- TAMANDL, Dietmar, et al. Change in volume parameters induced by neoadjuvant chemotherapy provide accurate prediction of overall survival after resection in patients with oesophageal cancer. *European radiology*, 2016, 26.2: 311-321.
- URSCHER, John D. Esophagogastric anastomotic leaks complicating esophagectomy: a review. *The American journal of surgery*, 1995, 169.6: 634-640.
- VALLBÖHMER, D., et al. A multicenter study of survival after neoadjuvant radiotherapy/chemotherapy and esophagectomy for ypT0N0M0R0 esophageal cancer. *Annals of surgery*, 2010, 252.5: 744-749.
- VAN HAGEN, Pieter, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *New England Journal of Medicine*, 2012, 366.22: 2074-2084.
- VAN HEIJL, Mark, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for evaluating early response during neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with potentially curable esophageal cancer. *Annals of surgery*, 2011, 253.1: 56-63.
- WAHL, Richard L., et al. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *Journal of nuclear medicine*, 2009, 50.Suppl 1: 122S-150S.
- WANG, Wen-Ping, et al. A prospective randomized controlled trial of semi-mechanical versus hand-sewn or circular stapled esophagogastric anastomosis for prevention of anastomotic stricture. *World journal of surgery*, 2013, 37.5: 1043-1050.
- WEBER, Wolfgang A., et al. Positron emission tomography in non-small-cell lung cancer: prediction of response to chemotherapy by quantitative assessment of glucose use. *Journal of Clinical Oncology*, 2003, 21.14: 2651-2657.
- WEBER, Wolfgang A., et al. Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinomas of the esophagogastric junction by metabolic imaging. *Journal of Clinical Oncology*, 2001, 19.12: 3058-3065.
- WESTERTERP, Marinke, et al. Esophageal Cancer: CT, Endoscopic US, and FDG PET for Assessment of Response to Neoadjuvant Therapy—Systematic Review 1. *Radiology*, 2005, 236.3: 841-851.
- WESTERTERP, Marinke, et al. Monitoring of response to pre-operative chemoradiation in combination with hyperthermia in oesophageal cancer by FDG-PET. *International journal of hyperthermia*, 2006, 22.2: 149-160.
- WIEDER, Hinrich A., et al. Time course of tumor metabolic activity during chemoradiotherapy of esophageal squamous cell carcinoma and response to treatment. *Journal of Clinical Oncology*, 2004, 22.5: 900-908.
- WIJNHOFEN, Bas PL, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer: a review of meta-analyses. *World journal of surgery*, 2009, 33.12: 2606-2614.
- WON, Elizabeth, et al. Use of positron emission tomography scan response to guide treatment change for locally advanced gastric cancer: the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. *Journal of*

Gastrointestinal Oncology, 2016, 7.4: 506.

WRIGHT, C. D., et al. Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database. Predictors of major morbidity and mortality after esophagectomy for esophageal cancer: a Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database risk adjustment model. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009, 137.3: 587-95.

WU, Tsung-Teh, et al. Excellent interobserver agreement on grading the extent of residual carcinoma after preoperative chemoradiation in esophageal and esophagogastric junction carcinoma: a reliable predictor for patient outcome. *The American journal of surgical pathology*, 2007, 31.1: 58-64.

YANAGAWA, Masahiro, et al. Evaluation of response to neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer: PET response criteria in solid tumors versus response evaluation criteria in solid tumors. *Journal of Nuclear Medicine*, 2012, 53.6: 872-880.

YCHOU, Marc, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2011, 29.13: 1715-1721.

ZEMANOVA, M., et al. Outcomes of patients with oesophageal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy, followed by tumor resection: influence of nutritional factors. *J BUON*, 2012, 17.2: 310-316.

ZHANG, Yuwei. Epidemiology of esophageal cancer. *World journal of gastroenterology*, 2013, 19.

ZISIS, Charalambos, et al. Stent placement in the management of oesophageal leaks. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2008, 33.3: 451-456.

ZUM BÜSCHENFELDE, Christian Meyer, et al. 18F-FDG PET–Guided Salvage Neoadjuvant Radiochemotherapy of Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction: The MUNICON II Trial. *Journal of nuclear medicine*, 2011, 52.8: 1189-1196.